



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
ФМБА РОССИИ

ISSN 2782-6430

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

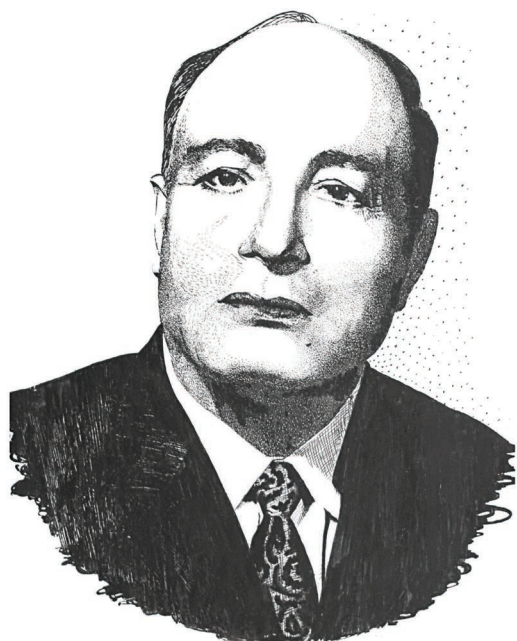
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

2023

№1





**Дорогие читатели журнала,
уважаемые коллеги!**

**Коллектив редакции, редакционной коллегии,
редакционного совета журнала «Клинический
вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» и я лично
от всей души поздравляем Леонида Андреевича
Ильина со столь знаменательной датой –
95-летием со дня рождения!**

Леонид Андреевич Ильин родился 15 марта 1928 года. Окончив школу с золотой медалью, поступил на военно-морской факультет Первого Ленинградского медицинского института им. академика И.П. Павлова. В 1953 г. молодой Леонид Ильин закончил вуз с отличием. Затем служба в Военно-морском флоте СССР. Будучи начальником медицинской службы боевого корабля, Леонид Андреевич Ильин создал первую на Черноморском флоте ВМФ России радиологическую лабораторию. На тот момент ему было 27 лет. И последующие 70 лет Л.А. Ильин посвятил свою жизнь служению Отечеству, медицине и науке. Стоял у истоков развития радиационной медицины и радиационной гигиены. Благодаря работам академика Ильина, благодаря его ученикам и последователям созданы, испытаны и вошли в отечественную практику высокоэффективные препараты для профилактики и лечения острых радиационных поражений. Разработаны и внедрены в атомной промышленности, плавучих АЭС и организациях МО РФ специальные портативные аптечки с соответствующими противорадиационными препаратами.

Академик РАН Л.А. Ильин – первый в мире учёный, который разработал и обосновал прогноз радиологических последствий Чернобыльской катастрофы, в последующем подтвержденный ведущими зарубежными и отечественными специалистами.

За научные достижения в этих областях и особые заслуги перед государством заслуженно удостоен множеством самых почетных и высоких наград: Ленинской премией, Государственной премией СССР и премией Российской Федерации, дважды – премией Правительства РФ в области науки и техники. В 1988 году Л.А. Ильину присвоено звание Героя Социалистического Труда.

Л.А. Ильин по сей день остается идеологом не только многих работ, которыми занимается ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, но и карьерных траекторий молодых сотрудников. В этом году, 15 и 16 марта уже в шестой раз пройдет Международная научно-практическая конференция молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения», которая стала традиционной площадкой для общения молодых врачей, физиков, химиков, биологов, выбравших делом своей жизни клиническое и профилактическое направление радиационной медицины.

**Дорогой Леонид Андреевич! С юбилеем Вас!
Доброго здоровья, творческих успехов и реализации Ваших планов!**

Главный редактор журнала
«Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»
член-корреспондент РАН

А.С. Самойлов

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

2023. № 1

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации.
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: **Самойлов Александр Сергеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: **Олесева Валентина Николаевна** – д.м.н., профессор;
Научный редактор: **Праскурничий Евгений Аркадьевич** – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Азимова Ю.Э. – д.м.н., ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
Астрелина Т.А. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Ахаладзе Г.Г. – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.
Восканян С.Э. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Дубров В.Э. – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
Ефанов М.Г. – д.м.н., профессор, МНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Журавель С.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Ионова Е.А. – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Казаков В.Ф. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Колбахова С.Н. – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Петинати Н.А. – к.м.н., ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ.
Попугаев К.А. – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Рогачева Е.Р. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Рылова Н.В. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Серета А.П. – д.м.н., профессор, ФГБУ НИИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.
Синкин М.В. – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Хабарина Н.В. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шахнович П.Г. – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.
Шейх Ж.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim) – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).
Дидковский Николай Антонович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.
Киочи Такаори (Kioichi Takaoi) – MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).
Котельников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.
Кульчицкая Детелина Борисова – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

Никола Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.
Ридэн Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.
Стоянович Людмила – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).
Федорова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Фехсе Борис – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 16.03.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2022

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2023. № 1

Frequency of publication: four issues per year

Founder & publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.
Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.

Editor-in-Chief: Samoylov A.S. – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;**Deputy Editor-in-Chief:** Olesova V.N. – Dr. Sci. Med., Prof.;**Deputy Editor-in-Chief for Science:** Praskurnichiy E.A. – Dr. Sc. (Med.), Prof..Editorial Board https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Azimova Ju. Ed.** –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

Astrelina I.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Ahaladze G.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Moscow, Russia.

Voskanyan S.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Dubrov V.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

Efanov M.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Zhuravel' S.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Ionova E.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kazakov V.F. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kolbahova S.N. –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Petinati N.A. –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

Popugaev K.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Rogacheva E.R. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Rylova N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sereda A.P. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

Sinkin M.V. –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Shakhnovich P.G. –

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sheikh Zh.V. –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation.

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.Editorial Council https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Jaber Ibrahim** –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

Didkovskiy Nikolay Antonovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the FMBA of Russia

Kioichi Takaori –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

Kotelnikov Gennady Petrovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

Kulchitskaya Detelina Borisovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikoda Vladimir Vladimirovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Riden Tatyana Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

Stoyanovich Lyudmila –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

Fedorova Nataliya Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fehse Boris –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
 All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
 Reviews of articles are presented on the NDJ website: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru
 Requirements: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rdcm@mail.ruThe journal website: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 16.03.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 8.0 printed sheets. 1000 copies. Order 2022

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

	5	Академику РАН Л.А. Ильину – 95 лет!
РЕАНИМАТОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ	7	Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациента с ингаляционным отравлением соединениями фтора <i>Кругляков Н.М., Мартынов А.В., Губарев К.К., Карпова О.В., Альтишулер Н.Э., Паринов О.В., Самойлов А.С., Попугаев К.А., Петриков С.С.</i>
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ	17	Применение интравитреальных инъекций: обзор литературы <i>Курьшева Н.И., Наумова В.И., Сергушев С.Г., Перерва О.А., Ким В.Е.</i>
СТОМАТОЛОГИЯ	24	Специфическая профилактика воспалительных осложнений у пользователей протезами на дентальных имплантатах <i>Пащенко Н.А., Махнёва И.С., Метелкина Е.В., Ярилкина С.П., Гришкова Н.О.</i>
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	27	Врачебные ошибки при заболеваниях бронхо-легочной системы в свете применения новых технологий <i>Григорьев Ю.Г.</i>
	40	Опыт применения левитимиба в амбулаторной практике (при оказании первичной медико-санитарной помощи) <i>Слюсарь А.А., Муравьёва П.А., Балясин М.В.</i>
	46	Аортальный стеноз: современное состояние проблемы и терапевтическая практика <i>Посохов И.Н.</i>
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	54	Ангиомиолипома носа (клинический случай) <i>Шестопалова М.А., Галкина Т.А., Лицук С.В.</i>
	58	Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома: клиническое наблюдение и обзор литературы. <i>Шехтер М.А., Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	63	Правила оформления статей для опубликования в журналах издательства «Биофизика»

CONTENTS

	5	Academician of the Russian Academy of Sciences L.A. Ilyin is 95 years old
INTENSIVE CARE AND INTENSIVE CARE	7	Experience in the Use of Methods of Extracorporeal Oxygenation in a Patient with an Inhalation Toxicity of Fluoride Compounds <i>Krugljakov N.M., Martynov A.V., Gubarev K.K., Karpova O.V., Al'tshuler N.Je., Parinov O.V., Samojlov A.S., Popugaev K.A., Petrikov S.S.</i>
OPHTHALMOLOGY	17	Intravitreal Injection in Practice. Review <i>Kuryшева N.I., Naumova V.I., Sergushev S.G., Pererva O.A., Kim V.E.</i>
STOMATOLOGY	24	Specific Prevention of Inflammatory Complications in Users with Dentures on Dental Implants <i>Pashchenko N.A., Makhneva I.S., Metelkina E.V., Yarikina S.P., Grishkova N.O.</i>
INTERNAL DISEASES	27	Medical Errors in Diseases of the Bronchopulmonary System in the Light of the Use of New Technologies <i>Grigoriev Yu.G.</i>
	40	Experience with Levilimab in Ambulatory Practice (in the Provision of Primary Medical and Social Care) <i>Slusar A.A., Muraveva P.A., Balyasin M.V.</i>
	46	Aortic Stenosis: State of the Art and Internists Practice <i>Posokhov I.N.</i>
CLINICAL OBSERVATIONS	54	Nasal Angiomyolipoma (Clinical Case) <i>Shestopalova M.A., Galkina T.A., Lischuk S.V.</i>
	58	Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review <i>Shehter M.A., Dubova E.A., Pavlov K.A.</i>
RULES FOR AUTHOR	63	Rules of Forming Articles for Publication in Journals Publishing House "Biophysics"

АКАДЕМИКУ РАН ЛЕОНИДУ АНДРЕЕВИЧУ ИЛЬИНУ – 95 ЛЕТ!

15 марта 2023 года исполняется 95 лет академику РАН Ильину Леониду Андреевичу, Герою Социалистического Труда, лауреату Государственных премий СССР и РФ, дважды лауреату премии Правительства РФ, Почетному президенту ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Л. А. Ильин в 1953 г. с отличием окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова, его Военно-морской факультет. В 1955 г. в период службы на Черноморском флоте в должности начальника медицинской службы боевого корабля организовал первую на Черноморском флоте радиологическую лабораторию. После демобилизации (с 1958 по 1961 год) работал старшим научным сотрудником в радиобиологическом отделе одного из НИИ Военно-Морского Флота (г. Ленинград).

Принимал участие в испытаниях ядерного оружия на Новой Земле и Семипалатинском полигоне.

С 1961 по 1968 гг. был руководителем лаборатории радиационной защиты и заместителем директора по научной работе Ленинградского НИИ радиационной гигиены, а уже в 1968 г. профессор Л. А. Ильин в 40-летнем возрасте возглавил крупнейший в мире научный центр в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности – Институт биофизики МЗ СССР, которым руководил в течение последующих 40 лет. За заслуги перед государством возглавляемый Л.А. Ильиным Институт биофизики в 1977 г. был награжден орденом Ленина.

В 1978 году Л. А. Ильин избирается действительным членом Академии медицинских наук СССР. С 1980 по 1984 гг. он состоит членом Президиума, а с 1984 по 1990 гг. занимает пост вице-президента АМН СССР. В настоящее время академик Л. А. Ильин – Почетный президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (объединившего ГНЦ РФ Институт биофизики ФМБА России и клинические больницы № 6 м № 86 ФМБА России).

Основные научные интересы Л.А. Ильина связаны главным образом с вопросами токсикологии радиоактивных продуктов деления урана и плутония и исследований в области медицинских средств защиты от их воздействия на организм; создания лекарственных препаратов и медико-биологических систем защиты от гамма- и гамма-нейтронного излучений. Разработанные лекарственные препараты и системы защиты внедрены в атомной промышленности, атомном подводном флоте и в ракетных войсках стратегического назначения. Многие из этих разработок проверены в реальных условиях Семипалатинского полигона, где Л. А. Ильин был научным руководителем соответствующих радиобиологических опытов. Как участник

работ на двух атомных полигонах СССР он является ветераном подразделений особого риска.

Академик Ильин Л. А. вместе со своими сотрудниками впервые в мире в 1970 г., т. е. за 16 лет до аварии на Чернобыльской АЭС, создал «Методические указания для разработки мероприятий по защите населения в случае аварии ядерных реакторов» и обосновал аварийные нормативы допустимого облучения людей в этих ситуациях.

В последние годы Леонид Андреевич много внимания уделяет задачам обеспечения безопасности населения и профессионалов в связи с увеличением энерго мощностей АЭС в стране, созданием плавучих АЭС и проблемам защиты от радиологического терроризма.

С первых дней чернобыльской аварии Л. А. Ильин находился в очаге катастрофы, где будучи научным руководителем работ по защите ликвидаторов и населения, принимал ответственные решения. По поручению председателя Правительства СССР Н. И. Рыжкова он осуществлял координацию медико-биологических и радиационно-гигиенических задач, включая проблемы эвакуации населения из зон радиационного заражения.

В течение более 30 лет Академик Л. А. Ильин представлял СССР и Российскую Федерацию в Научном Комитете ООН по действию атомной радиации. Дважды избирался членом Главного Комитета Международной Комиссии по радиационной защите, которая определяет всю научно-техническую политику в мире в области радиационных проблем и нормирования ионизирующих излучений.

В 1980 году в Женеве трое отечественных ученых (Е. И. Чазов, Л. А. Ильин, М. И. Кузин) и трое американских ученых (Б. Лаун, Э. Чевин, Г. Миллер) создали международное движение «Врачи против ядерной войны». В 1985 г. это движение из ста номинантов было удостоено Нобелевской премии Мира. В 1982 и 1984 гг. двумя изданиями на пяти языках вышла книга Е. И. Чазова, Л. А. Ильина, А. К. Гуськовой «Опасность ядерной войны: точка зрения советских ученых-медиков», в которой, в частности, были опубликованы расчетные оценки Л. А. Ильина, впервые доложенные на Первом конгрессе этого Движения в 1981 году о возможных медицинских последствиях термоядерной войны на Европейском континенте от Атлантического океана до Уральских гор. Эти впервые в мире представленные научные данные доказали невозможность достижения победы в такой войне. Общеизвестно, что они позволили выработать реа-

листичную позицию руководящих кругов ядерных государств и, в частности, США.

Л. А. Ильин автор и соавтор 20 книг, в том числе, таких как фундаментальные монографии: «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ», «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры» (после её публикации в 2001 году уже в 2002 году она была издана в Японии на родном языке, переведена и издана на английском языке). Монография «Реалии и мифы Чернобыля» вышла двумя изданиями и опубликована на японском и английском языках, а монография «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» (изданной также в США) оказалась настольной книгой учёных и специалистов в области изучения и ликвидации последствий Чернобыльской аварии.

Под его научной редакцией и в соавторстве издано 4-томное «Руководство по радиационной медицине» объемом в 100 печатных листов, а в 2017 г. – учебник «Радиационная гигиена» в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, который по заключению специалистов должен стать настольной книгой не только для медиков, но и для всех учёных и практиков в области радиационной защиты и безопасности.

После того как в США было создано нейтронное оружие, направленное против СССР, Л. А. Ильин в соавторстве с политологом Т. Ф. Дмитричевым опубликовал в 1985 году книгу под названием «Против нейтронной смерти», в которой подробно рассмотрел поражающее действие нейтронного оружия и доказал его изуверские последствия не только для людей, но и для биосферы.

Труд академика Л.А. Ильина отмечен государственными наградами. В 1988 г. за заслуги в области науки о действии радиации на организм человека и радиационной защиты Л. А. Ильин был удостоен звания Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и Золотой Звезды. За научные исследования и практические разработки в области защиты персонала АЭС, населения, а также личного состава вооружённых сил от воздействия радиации академик Ильин Л.А. удо-

стоен Ленинской премии, Государственных премий СССР и Российской Федерации и дважды – премии Правительства Российской Федерации. Л. А. Ильину объявлены в 1998 г., 2003 г. и 2014 г. благодарности Президентов РФ за большой вклад в развитие отечественной науки в области радиационной защиты и за заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю плодотворную трудовую деятельность. В 2021 г. награжден Почётной грамотой Президента РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу. В 2022 г. Президент Российской Федерации В.В. Путин лично вручил Леониду Андреевичу орден Александра Невского. Академик Л.А. Ильин имеет также ведомственные награды Министерства здравоохранения Российской Федерации, нагрудные знаки Росатома «И.В. Курчатов» 1 степени, «Е.П. Славский».

Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н. И. Рыжкова, награждён орденами Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. В 2013 г. стал лауреатом международной премии Андрея Первозванного «Вера и Верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в деле укрепления мира.

Академик Л. А. Ильин – признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. Характерной чертой Л. А. Ильина как учёного является его бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истинной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л. А. Ильину высокий авторитет в международных научных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег.

Руководство и коллектив ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, редколлегия журнала «Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», коллеги и ученики сердечно поздравляют Леонида Андреевича Ильина с Юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, активного творческого долголетия.

Н.М.Кругляков¹, А.В.Мартынов³, К.К.Губарев¹, О.В.Карпова¹, Н.Э.Альтшулер¹, О.В.Паринов¹,
А.С.Самойлов¹, К.А.Попугаев^{1,2}, С.С.Петриков²

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТА С ИНГАЛЯЦИОННЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЯМИ ФТОРА

¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

³ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», Москва

Контактное лицо: Кругляков Николай Михайлович: nik160@mail.ru

Резюме

На протяжении всей истории человечества технический прогресс не стоит на месте, но, к сожалению, производства и открытия, что нам несет век прогресса, всегда идут рука об руку с производственной травмой. Не смотря на то, что за последние десятилетия требования и контроль соблюдения техники безопасности значительно усилились, всё же иногда случаются аварии, способные унести не одну человеческую жизнь. Особую опасность для человека представляет работа, сопряженная с риском ингаляционного отравления особо опасными химическими соединениями, способные привести к выраженным системным и респираторным повреждениям. Согласно данным федерации независимых профсоюзов России на долю отравления химическими веществами приходится 21,93% от всех производственных травм. В зависимости от поражающего агента, продолжительности и области воздействия, все пострадавшие нуждаются в определенном объеме и специфике оказания помощи, требующей зачастую протезирования нескольких пораженных систем организма, в том числе с использованием экстракорпоральных технологий. Нами представлен клинический случай успешного применения методов экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в комплексной терапии ингаляционного отравления парами плавиковой кислоты, полученной пациентом вследствие возникшей аварии на производстве. Исходя из отсутствия четких клинических рекомендаций по лечению ингаляционных отравлений данной этиологии, метод экстракорпоральной мембранной оксигенации и респираторной протекции при объемном поражении легочной ткани в комплексной терапии показал свою эффективность и перспективность, требующей дальнейшего изучения.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация; респираторный дистресс-синдром; плавиковая кислота; транспортировка пациента; ингаляционное отравление, клинический случай

Для цитирования: Кругляков Н.М., Мартынов А.В., Губарев К.К., Карпова О.В., Альтшулер Н.Э., Паринов О.В., Самойлов А.С., Попугаев К.А.1, Петриков С.С. Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациента с ингаляционным отравлением соединениями фтора // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 7–16. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-7-16

N.M.Krugljakov¹, A.V.Martynov³, K.K.Gubarev¹, O.V.Karpova¹, N.Je.Al'tshuler¹, O.V.Parinov¹,
A.S.Samojlov¹, K.A.Popugaev^{1,2}, S.S.Petrikov²

Experience in the Use of Methods of Extracorporeal Oxygenation in a Patient With an Inhalation Toxicity of Fluoride Compounds

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

Contact person: Krugljakov NM: nik160@mail.ru

Abstract

Throughout the history of mankind, technological progress has not stood still, but, unfortunately, the production and discoveries that the age of progress brings to us always go hand in hand with an industrial injury. Despite the fact that over the past decades, the requirements and control of compliance with safety regulations have significantly increased, yet sometimes accidents occur that can take more than one human life. Work involving the risk of inhalation poisoning with particularly dangerous chemical compounds, which can lead to severe systemic and respiratory damage, is particularly dangerous for humans. According to the Federation of Independent Trade Unions of Russia, chemical poisoning accounts for 21.93% of all industrial injuries. Depending on the damaging agent, duration and area of exposure, all victims need a certain amount and specifics of assistance, which often requires prosthetics of several affected body systems, including using extracorporeal technologies. We present a clinical case of the successful application of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) methods in the complex therapy of inhalation poisoning with hydrofluoric acid vapors received by a patient as a result of an industrial accident. Based on the lack of clear clinical recommendations for the treatment of inhalation poisoning of this etiology, the method of extracorporeal membrane oxygenation and respiratory protection for volumetric lung tissue damage in complex therapy has shown its effectiveness and prospects that require further study.

Keywords: *Intravitreal Injection, age-related macular degeneration, diabetic macular edema, retinal vein occlusions*

For citation: Kuryshva NI, Naumova VI, Sergushev SG, Pererva OA, Kim VE.

Intravitreal Injection in Practice. Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:7-16. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-7-16

Актуальность

Производственный травматизм всегда был нежелательным следствием технического прогресса, и в XXI веке, к сожалению, несмотря на высокий уровень развития систем безопасности на рабочем месте, охраны труда, непрерывного образования персонала по технике безопасности, случаи производственного травматизма, связанные, в том числе с ингаляционными отравлениями высокотоксичными продуктами производства, хоть и не часто, но происходят на предприятиях. Медицинская помощь при данных происшествиях должна непременно носить высококвалифицированный оперативный характер. При выраженных тяжелых респираторных отравлениях, способных привести к развитию тяжелого течения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), классические методы дыхательной поддержки в условиях отделений реанимации не всегда являются достаточно эффективными, поэтому, с целью компенсации нарастающей дыхательной недостаточности (ДН), все чаще на помощь приходят методы экстракорпоральной мембранной оксигенации [1,2,3,4].

Введение

Исходя из данных, полученных в ходе проспективного исследования, проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии более чем в 50 странах, ОРДС составляет 10,4% от общего числа госпитализированных в отделения реанимации. При этом госпитальная смертность от ОРДС составляет примерно 40% [5]. Отчасти, столь высокая смертность связана с недостаточным уровнем протекции поврежденной легочной ткани от чрезмерного транспульмонального давления, создаваемого вследствие попыток компенсировать дыхательную недостаточность, а также развивающийся респираторный ацидоз за счет использования к небезопасным параметрам искусственной вентиляции легких, что в свою очередь приводит к развитию вентилятор-ассоциированному поражению легких [6,24,25]. Именно при особо тяжелых формах дыхательной недостаточности, когда классические методы респираторной поддержки оказываются неэффективными, может быть показано проведение методов экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Эффективность данного метода оксигенации при ОРДС была доказана в таких крупных международных исследованиях, как EOLIA, а также CESAR [7,8]. Суммарно в данных исследованиях приняли участие 429 пациентов. Согласно полученным данным 90-дневная смертность была значительно ниже в группе пациентов, которой проводились ЭКМО, нежели в контрольной группе (36% против 48%) [9].

Различные исследования показали, что чем раньше начата процедура ЭКМО пациенту, тем более благоприятным является исход. Так как на фоне

проводимой экстракорпоральной оксигенации удается обеспечить снижение параметров вентиляции легких до минимальных необходимых, а именно: пиковое давление вдоха (PIP) 20–25 см вод. ст, давление в конце выдоха (PEEP) 10–15 см вод. ст., концентрация кислорода вдыхаемой смеси (FiO₂) <50%, частота дыхательных движений (ЧДД) 8–10 в мин, дыхательный объем (ДО) 3–4 мл/кг, то соответственно снижается и вероятность развития вентиляционного повреждения легких [10].

Ингаляционные поражения в мировой практике

Пульмонотоксиканты – вещества, вызывающие при различных путях поступления структурно-функциональные нарушения органов дыхания, которые определяют клинические проявления интоксикации и ее исход [11]. В современном мире наиболее часто приходится сталкиваться с пульмонотоксикантами, отравление которыми происходит путем вдыхания паров и аэрозолей. К таким пульмонотоксикантам относятся галогены (хлор, фтор), ангидриды кислот (оксиды азота, оксиды серы), аммиак, галогенпроизводные угольной кислоты (фосген, дифосген, трифосген), изоцианаты (метилизоцианат) и др. Наиболее часто отравление пульмонотоксикантами происходит при авариях на производстве, а также пожарах, сопровождающихся горением различных синтетических материалов [26]. В случае пожара, сопровождающегося плавлением полимерных материалов можно наблюдать воздействие на пораженных следующих групп токсических веществ: общеядовитого (оксид углерода, цианиды, эпихлоргидринпульмонотоксического (хлороводород, фосген, фтороводород), цитотоксического (полихлорированные дибензо-п-оксины и дибензофураны) и раздражающего (акролеин, формальдегид, ацетальдегид) действия) [12,13,14,15]. Пульмонотоксиканты, попадая в организм оказывают свое токсическое действие на протяжении всех дыхательных путей, однако выраженность поражения определенного отдела респираторного тракта зависит от физико-химических свойств самого поражающего вещества. Так например гидрофильные газы хорошо растворяются в жидких средах слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что приводит к их раздражению и ожогу, некрозу эпителия и обтурации бронхиол. Наиболее часто подобные поражения проявляются при отравлении соединениями хлороводорода и фтороводородной кислоты. Согласно данным Hazardous Substances Emergency Events Surveillance (HSEES), в 2009 году в США была зафиксирована 181 авария с выбросом хлора. Данные аварии являются самыми частыми на химических предприятиях (23,8 и 7,7 % от всех случаев соответственно). Аварии с хлором приводят к поражению людей в 30,9 % [16]. К огромному со-

жалению, аварии на производстве, связанные с ингаляционным отравлением пульмонотоксикантами в нашей стране также довольно часто встречаются, однако, работодатели зачастую всячески скрывают данные о происшествиях, что приводит к занижению статистических данных. По данным технической инспекции труда профсоюзов проведенной в 2018 году на долю химических отравлений на производстве приходится до 30%, а 76% от всех производственных травм.

Несколько отличающимся воздействием на легочную ткань обладают липофильные соединения, они проникают вглубь дыхательных путей, вплоть до альвеол, и воздействуют на альвеоларно-капиллярную мембрану, что в свою очередь приводит к развитию остро поврежденной легочной, вплоть с развитием ОРДС.

Говоря о воздействии ингаляционных отравляющих веществ, стоит не забывать о том, что степень поражения зависит не только от самого поражающего агента, но также и от времени его воздействия, концентрации самого агента и многих других. Одним из наиважнейших определяющих факторов является значение мгновенно-опасной концентрации вещества (*immediately dangerous to life or health, IDLH*). IDLH – это величина отражающая концентрацию вещества, при которой кратковременное его воздействие на человека, не использующего средств защиты органов дыхания, может привести к смерти или к необратимому ухудшению здоровья. По значению IDLH наиболее токсичные пульмонотоксиканты можно расположить в следующей последовательности: фосген (2 ppm/8,1 мг/м³), метилизоцианат (3 ppm/7,02 мг/м³), хлор (10 ppm/ 29 мг/м³), формальдегид (20 ppm/24,6 мг/м³), диоксид азота (20 ppm/37,6 мг/м³), фтороводород (30 ppm/24,6 мг/м³), хлороводород (50 ppm/74,5 мг/м³), диоксид серы (100 ppm/262 мг/м³), аммиак (300 ppm/210 мг/м³) [17].

Поражение соединениями фтора

Газообразный фтор (F₂) и фтористый водород (HF) — это сильные раздражающие яды. Водные растворы фтористого водорода называются плавиковой кислотой. Плавиковая кислота «дымит» во влажном воздухе, т.к. улетучивающийся фтористый водород образует с влагой воздуха туман. При вдыхании эти соединения вызывают ожог слизистых оболочек рта, гортани, бронхов, легочной ткани. Возможны приступы удушья, лихорадка, одышка, цианоз, альвеолит с развитием ОРДС. На настоящий момент наиболее частое отравление соединениями плавиковой кислоты отмечается вследствие аварий на производствах. Пятнадцати летнее исследование, проведенное исследовательской группой Stuke LE, показало, что из всех случаев ожогов наружных и внутренних дыхательных путей, ожоги плавиковой кислотой составляют 17% от общего числа ожогов [19].

Плавиковая кислота отличается выраженным раздражающим действием, как на кожу, так и на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. Механизм повреждающего действия фтора на организм

разнообразен. Ведущее место в этом механизме принадлежит угнетению синтетической активности что сопряжено с образованием стабильных соединений фтора с ионами различных металлов кальция, цинка и т.д., активизирующих ряд ключевых, ферментов организма: фосфоглюкомутазу, АТФ-фосфоглицеротрансфорилазу, энлазу, костную фосфатазу, холинэстеразу, карбоксилазу, сукциндегидрогеназу и многие другие. Одновременно нарушается и электролитное равновесие, т.к. при соединении фтора с ионизированными металлами последние выводятся из «электролитного строя» и становятся биологически инертными. Всё это приводит к нарушению обмена веществ, тканевого дыхания, нервно-эндокринной регуляции, трофики, что в свою очередь приводит к некрозам пораженной ткани, сердечным аритмиям, и т. д. [20,21].

Исходя из вышеописанных данных о механизмах развития повреждающего эффекта на органы дыхательной системы, общетоксическое влияние на организм пострадавшего, на одно из первых мест встает вопрос о методе респираторной поддержки и оксигенации поврежденной легочной ткани, особенно если объем поражения очень высок. В данном случае попытка достижения необходимых целевых показателей оксигенации путем ИВЛ может быть неэффективной и более того, иметь скорые катастрофические последствия для пациента в виде быстрого развития ИВЛ-ассоциированного повреждения легких. Избежать данных осложнений позволяет применение ЭКМО, за счет которого удастся максимально снизить уровень респираторной поддержки на аппаратах ИВЛ, что позволяет достигнуть наибольшую протекцию для легочной ткани и обеспечить наилучшие условия для регенеративного восстановления, не теряя при этом возможности к поддержанию адекватной оксигенации крови.

В нашей практике мы столкнулись со следующим клиническим случаем, связанным с успешным применением методики ЭКМО на базе ЭКМО-Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России при лечении токсического интерстициального отека легких, ОРДС, развившего у пациента в связи с ингаляционным отравлением соединениями фтора.

Клинический случай

Пациент Л., находясь на рабочем месте в городе г. Кирово-Чепецк 23.09.2020г получил ингаляционное отравление соединениями фтора в следствие аварии на производстве. На 2-е сутки от получения производственной травмы в связи ухудшением общего состояния, нарастанием одышки, пациент госпитализируется для лечения в отделение реанимации МСЧ №52 ФМБА НПОЦ России. На момент поступления состояние пациента тяжелое, гемодинамически стабильное. Артериальное давление (АД) 142/74 мм.рт. ст. по данным проведенной при поступлении электрокардиографии отмечалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 124 в мин. При осмотре органов дыхания отмечалась одышка смешанного характера с частотой дыхатель-

ных движений (ЧДД) 25 в мин. сатурация (SpO_2) 92% на фоне дыхания атмосферным кислородом. Аускультативно дыхание жесткое, проводилось во все отделы. Патологические хрипы не выслушивались. Кожа бледная, влажная, без видимых повреждений. По данным лабораторных исследований у пациента отмечался умеренный лейкоцитоз - 14×10^9 /л, повышение уровня С-реактивного белка - 50 мг/л, гипокальциемия - кальций общий 2,18 ммоль/л. Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) составляло 74 мм рт. ст. Остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Проведено КТ ОГК, согласно данным которого у пациента отмечались начальные признаки альвеолита.

Пациенту установлен основной диагноз: Острое ингаляционное профессиональное отравление соединениями фтора (плавиковой кислотой) тяжелой степени от 23.09.2020г. Сопутствующий: Пансинусит. Двусторонний экссудативный средний отит. Гипертоническая болезнь 3 ст., III ст., риск ССО 3. ХБП 2 ст. ХСН II ФК. Пациенту начато проведение интенсивной терапии в объеме респираторной поддержки путем инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью потока 4 л в минуту. Инфузионная дезинтоксикационная терапия под контролем электролитов крови, специфическая антидотная терапия в виде ингаляции раствора глюконата кальция, муколитическая терапия, противовоспалительная терапия, гастропротективная терапия, симптоматическая терапия, бронходилатационная терапия.

Несмотря на проводимое лечение, на 3-е сутки заболевания у пациента по компьютерной томографии органов грудной клетки диагностируется развитие двустороннего токсического интерстициального отека легких.

На 6-е сутки заболевания у пациента диагностируется развитие нозокомиальной двусторонней полисегментарной пневмонии, что осложняет течение болезни и приводит к необходимости увеличения респираторной поддержки а именно увеличение скорости потока увлажненного кислорода до 6 л в мин, что позволяет поддерживать уровень SpO_2 в районе 96-98%. Пациенту проводится коррекция антибактериальной терапии согласно полученным лабораторным данным бактериальных посевов мокроты.

На 9-е сутки от начала заболевания при проводимой терапии, несмотря на поэтапное увеличение скорости потока увлажненного кислорода через лицевую маску до 15 л/мин, отмечалось нарастание признаков ДН II, а именно снижение индекса оксигенации ниже 200 (отношение (PaO_2/FiO_2)), нарастание гиперкапнии (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови $PaCO_2$ 54 мм рт. ст., PaO_2 80 мм рт. ст., pH 7,350 ЧДД 45 в минуту, снижение SpO_2 до 86%, что привело к необходимости перевода пациента на высокопоточную оксигенотерапию со скоростью потока 60 л в мин и FiO_2 80%. Применение данной методики позволило добиться временного улучшения параметров оксигенации: PaO_2/FiO_2 - 280, ЧДД 22 в мин, SpO_2 96%.

На 14-е сутки заболевания, отмечается ухудшение состояния в виде прогрессирования артериальной гипотонии, требующей проведения вазопрессорной поддержки инфузией норадреналина в дозировке 0,33 мкг*кг/мин, отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности: PaO_2/FiO_2 - 110, ЧДД 44 в мин, SpO_2 85%, с изменением газового состава артериальной крови pH 7,356, PaO_2 89 мм рт. ст., $PaCO_2$ 65 мм рт. ст. Специалистами принято решение проведения высокопоточной оксигенотерапии увлажненного, подогретого поток 60 л/мин, FiO_2 60%.

На 17-е сутки заболевания в связи с выраженной декомпенсацией дыхательной недостаточности (ДН III степени), угнетением сознания, нестабильностью гемодинамики, требующей вазопрессорной поддержки, развитием ОРДС, пациент переводится на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме управления по давлению в дыхательных путях (PC-CMV) с параметрами вентиляции: пиковое давление в дыхательных путях (P_{peak}) 25 см. вод. ст.; положительное давление конца выдоха (PEEP) 9 см вод. ст.; дыхательный объем (ДО) 380 мл, частота вдохов (f) 14 в мин, FiO_2 50%, SpO_2 95%. На 20-е сутки заболевания, 4-е сутки от начала в связи с необходимостью продленного ИВЛ, пациенту выполнена ротационная пункционно-дилатационная трахеостомия методом Фрова, под УЗИ контролем и эндоскопическим посттрахеомической оценкой трахеи.

На 20-е сутки заболевания, 5-е сутки от начала ИВЛ у пациента отмечается отрицательная динамика в виде прогрессирования дыхательной недостаточности, которую не удается купировать путем изменения параметров ИВЛ и промывания, также отмечается снижение ДО до 200 мл, возросло P_{peak} более 35 см вод. ст., а также PEEP до 15 см вод. ст. и FiO_2 80%, ЧДД 20 в мин; отмечалось изменение в лабораторных показателях газового состава артериальной крови pH 7,40, PaO_2 75 мм рт. ст., $PaCO_2$ 60 мм рт. ст. Гемодинамика на фоне проводимой терапии оставалась нестабильной, продолжается вазопрессорная поддержка инфузией норадреналина в объеме 0,56 мкг*кг/мин, при этом гемодинамика оставалась в пределах АД 90-80/ 45-50 мм рт. ст., ЧСС 102 в мин.

На 26-е сутки от начала заболевания, 10-е сутки ИВЛ на фоне прогрессирования дыхательной недостаточности, развития тотальной двусторонней пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), соответственно говорило об неэффективности проводимой респираторной поддержки: PaO_2/FiO_2 снизился до 98, на фоне проводимого ИВЛ в режиме PC-CMV с параметрами P_{peak} 38 см. вод. ст.; PEEP 18 см вод. ст.; ДО 215 мл., f 25 в мин, FiO_2 80%, SpO_2 84%, с газовым составом артериальной крови pH 7,38; $PaCO_2$ 64 мм рт. ст., PaO_2 30 мм рт. ст. Продолжается проведение вазопрессорной терапии норадреналином со скоростью введения 0,65 мкг*кг/мин.

В связи неэффективностью проводимых лечебных мероприятий принято решение о применении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Был произведен дистанционный консилиум со

специалистами ЭКМО-Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, по заключению которого было решено провести применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (В-В ЭКМО), с последующей авто-санитарной эвакуации пациента в научно-исследовательский центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, как единственный шанс для спасения пациента.

На 26-е сутки от начала болезни, 10-е сутки ИВЛ Пациент был подключен к аппарату ЭКМО (Maquet Rotaflow PLS, Германия) выездной бригадой ЭКМО-Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) по схеме: бедренная вена - внутренняя яремная вена со скоростью потока (V) 4,5 л/мин из заборной канюли и потоком свежих газов (Flow O₂) 5 л/мин, FiO₂ 100%, 2200 оборотов в минуту (RPM), давление на заборной канюли (Рдост.) 9 мм рт. ст., давление на возвратной канюли (Рвозв.) 120 мм рт. ст., на фоне постоянной антикоагуляции гепарином 500ЕД/ч.

В течение первого часа после начала работы аппарата В-В ЭКМО удалось уменьшить жесткие параметры ИВЛ: FiO₂ 40%, PIP 14 см вод. ст., РЕЕР 10 см вод. ст., f 10 в минуту, при Vt достигала 100-150 мл, MV 1.5- 2.0 литра в минуту, SpO₂ 97-99%, КОС артериальной крови - pH 7,35 мм рт. ст., pO₂ 55,7 мм рт. ст., pCO₂ 38,0 мм рт. ст.

Далее пациент был транспортирован в ОАР №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для дальнейшего лечения.

При поступлении пациент находился в крайне тяжелом состоянии, гемодинамически нестабилен. Сознание медикаментозно угнетено Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) - 5 баллов за счет гипнотиков и наркотических опиатов. В максимально щадящем режиме спонтанной вентиляции на двух уровнях РЕЕР (положительного давления конца выдоха) (Bilevel) через трахеостомическую трубку продолжено ИВЛ с параметрами: поддержка давлением (PS) 14 мм вод.ст., постоянное верхнее давление (PEEP_h) 24 мм вод. ст., постоянное нижнее давление (PEEP_l) 7 мм вод. ст., FiO₂ 40%, f 14 в мин, на этом фоне ЧДД 20 в мин, ДО 130-210 мл, SpO₂ 90-91%. Основной газообмен осуществлялся за счет ВВ-ЭКМО с помощью аппарата Maquet Cardiohelp -I с параметрами объемной скорости потока (V) 3,75 lpm, давление скорости забора крови в канюле (Pv) - 62 мм рт. ст., оборотов (RPM) 2700 rpm в мин, давление возврата скорости в канюле (Pa) 113 мм рт. ст., поток кислорода (FlowO₂) на оксигенатор 7 л/мин. На этом фоне насыщение крови кислородом 92-94%.

По данным КТ проведенной при поступлении, у пациента отмечалась двусторонняя пневмония с субтотальным поражением паренхимы легких, деструкцией в S4,8 справа (рис.1). Имелись последствия перенесенного лакунарного инфаркта головного мозга в области базальных ядер слева. Признаки полисинусита, двустороннего среднего отита. Согласно данным проведенной фибробронхоскопии у пациента отмечался эндобронхит I степени. Трахеит (рис.1).

Учитывая наличие рентгенологических данных о деструкции легочной ткани, наличие лабораторных признаков системной воспалительной реакции (лейкоциты $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин 0,76 нг/мл, С реактивный белок 314,9 мг/мл (табл.1), высокий риск инфицирования грамотрицательной нозокомиальной патогенной флорой, для сорбции циркулирующих липополисахаридов пациенту была проведена селективная гемосорбции эндотоксина на колонкой ЛПС. Также пациенту в условиях реанимационного отделения проводилось следующее лечение: инфузионно-корректирующая терапия согласно данным электролитного анализа крови, ингаляционная терапия соединениям кальция, антибактериальная терапия с коррекцией исходя из результатов взятых посевов и рекомендаций клинического фармаколога, муколитическая терапия, гормональная терапия, ритмурежающая терапия, антикоагулянтная терапия. нутритивная поддержка, гастропротективная терапия, седативно-анальгетическая терапия. Особое внимание также было уделено именно седативной терапии. Препаратом выбора в данном случае послужил бензодиазепины, который согласно данным исследований является оптимальным при проведении ЭКМО [22,23]. Также с целью коррекции гемической гипоксии а также с целью повышения кислородной емкости крови, пациенту проводились трансфузии эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору.

На 33-сутки болезни, 8-е сутки проведения ЭКМО у пациента отмечается положительная динамика в виде выраженного снижения уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз $9,81 \cdot 10^9/\text{л}$, С реактивный белок 173.3 мг/мл, прокальцитонин 0,25 нг/мл). Динамика лейкоцитоза и С реактивного бела отображено в таблицах №1 и №2. Также, согласно данным компьютерной томографии отмечается частичное разрешение воспалительных изменений в нижних долях легких. Пациенту начато снижение уровня медикаментозной седации с оценкой неврологического статуса и динамиче-

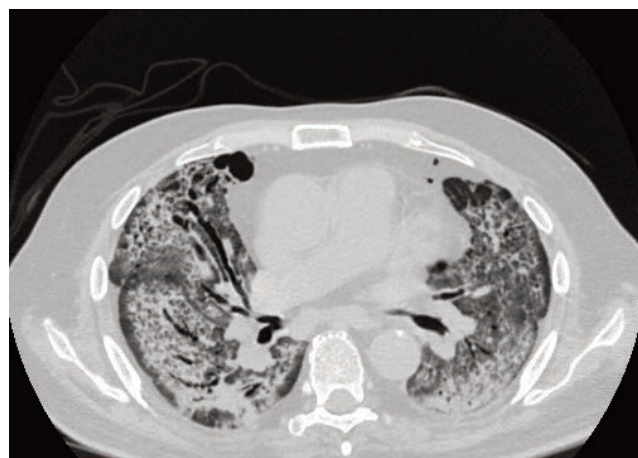


Рис. 1. КТ картина легочной ткани в аксиальной проекции на 26-е сутки заболевания

Fig. 2. CT picture of lung tissue in axial projection on the 26th day of the disease

Таблица 1

Показатели с-реактивного белка в динамике в крови
Indicators of c-reactive protein in the dynamics in the blood

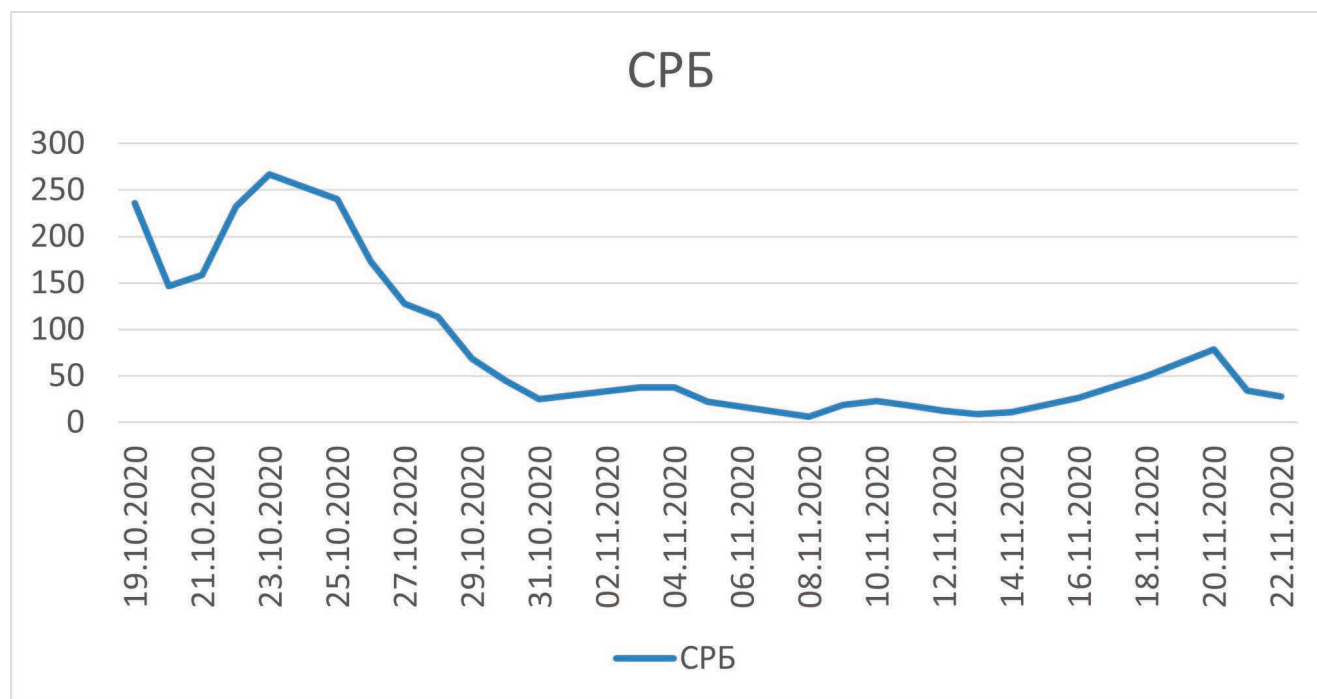


Таблица 2

Динамика изменения количества лейкоцитов в крови
Dynamics of changes in the number of leukocytes in the blood



ским наблюдением невролога. Во время лечения назначались нейротропные и антиоксиданты направленные на купирование полинейропатии критических состояний, также на койке в отделение реанимации занимало не мало важное значение проводимой реабилитации первого порядка)

На 36-е сутки болезни, 11-е сутки ЭКМО у пациента отмечается дальнейшая положительная динамика в виде улучшения оксигенации крови, что отображено показателями кислотно-щелочного баланса в табл. 3,4. Режим вентиляции изменен на вспомогательный — спонтанный (SPONT) с параметрами: PS 18 см вод. ст., PEEP 8 см вод. ст., FiO₂ 45%, ДО 250-300 мл, ЧДД 20-25 в мин, SpO₂ 97%. Продолжается снижение вклада ЭКМО в газообмен (V 3,0-3,3 lpm, RPM 2200 rpm, FlowO₂ 7 л/мин, Pv 5 мм рт. ст., Pa 109 мм рт. ст.).

На 46-е сутки от начала болезни, 22-е сутки ЭКМО у пациента продолжает нарастать положительная динамика в виде снижения дыхательной недостаточности. Согласно данным КТ частично дренировалось жидкостное содержимое в крупной полости в S4,8 справа, а также появились воздушность легочной ткани в S8 справа и язычковых сегментах слева. Объем поражения паренхимы легких патологическим субстратом, который может включать в себя как необратимый компонент в виде фиброза, так и обратимый в виде воспаления составил не менее 90%. На фоне продолжаемой респираторной поддержки посредством ИВЛ через трахеостомическую трубку с параметрами: PS 18 см вод. ст., PEEP 8 см вод. ст., FiO₂ 45%, ДО 400-480 мл, ЧДД 26-30 в мин, SpO₂ 96-99% и минимального вклада ЭКМО в газообмен: V 1,5-1,8 lpm, Pven -30/46

mmHg, Pint 97 мм рт. ст., 2000 rpm, Part 67 мм рт. ст., FlowO₂ на оксигенатор 1-2 л/мин, улучшились показатели оксигенации крови (табл. 2).

На 49-е сутки от начала заболевания, 24-е сутки от начала ЭКМО учитывая положительную динамику: стабилизацию показателей оксигенации крови, процедура В-В ЭКМО завершена.

На 59-е сутки болезни в связи с улучшениями показателей оксигенации крови, а также фоне субкомпенсации дыхательной дисфункции, пациент переведен на самостоятельное дыхание через трахеотомическую трубку, SpO₂ 95-98% на фоне высокопоточной инсuffляции увлажненного кислорода со скоростью потока 10-12 л/мин. По данным проведенного КТ исследования у пациента сохраняются признаки интерстициального фиброза на большем протяжении легких, а также имеются признаки бронхопневмонии в S6 справа (рис.2). При проведении бронхоскопии и плотковой пробы у пациента были выявлены эндоскопические признаки частичного пареза гортани. Пенетрация жидкости в трахею без достаточного защитного рефлекса. Впоследствии у пациента диагностирована полинейропатия критических состояний с тетрапарезом. Данное осложнение привело к невозможности ранней декануляции пациента в связи с наличием высоких рисков аспирационных осложнений.

В ходе лабораторного мониторинга пациента, особое внимание было уделено показателям газов крови, системной воспалительной реакции у пациента в течение заболевания — это лейкоцитоз и С реактивный белок, что существенно отображает правильность выбранной тактики лечения приведшее к выздоровлению.

Таблица 3

Показатель кислотно-основного состояния артериальной крови
Indicator of the acid-base state of arterial blood

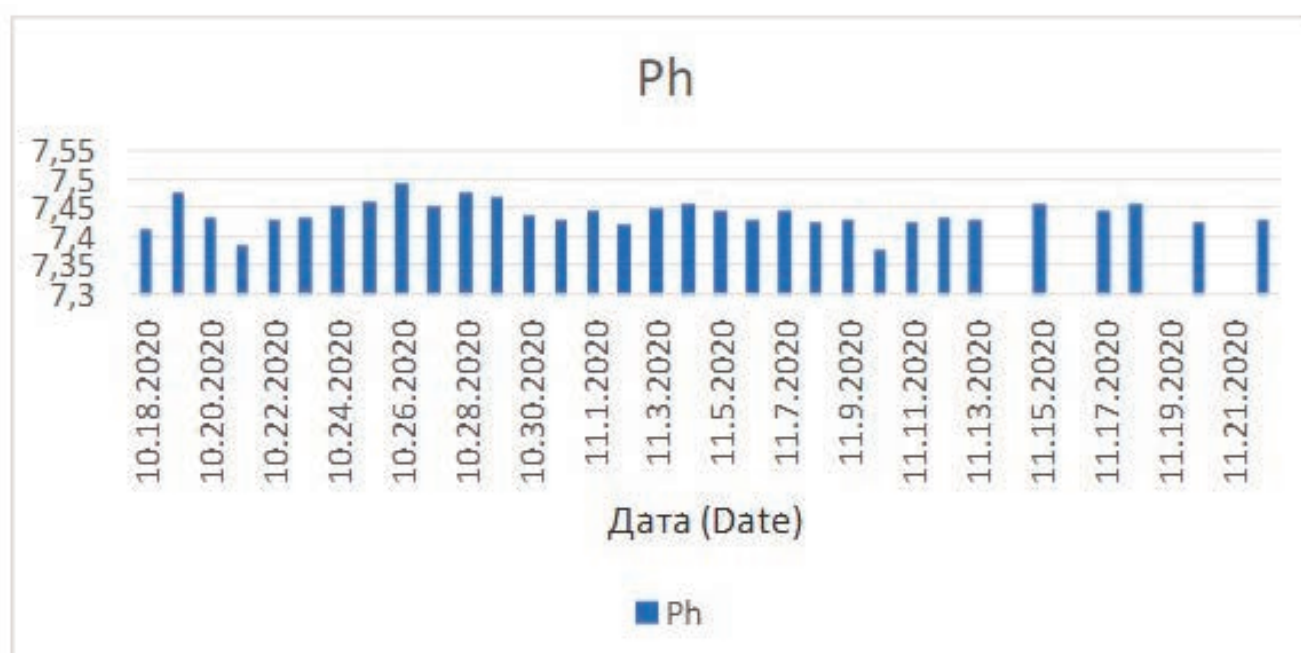
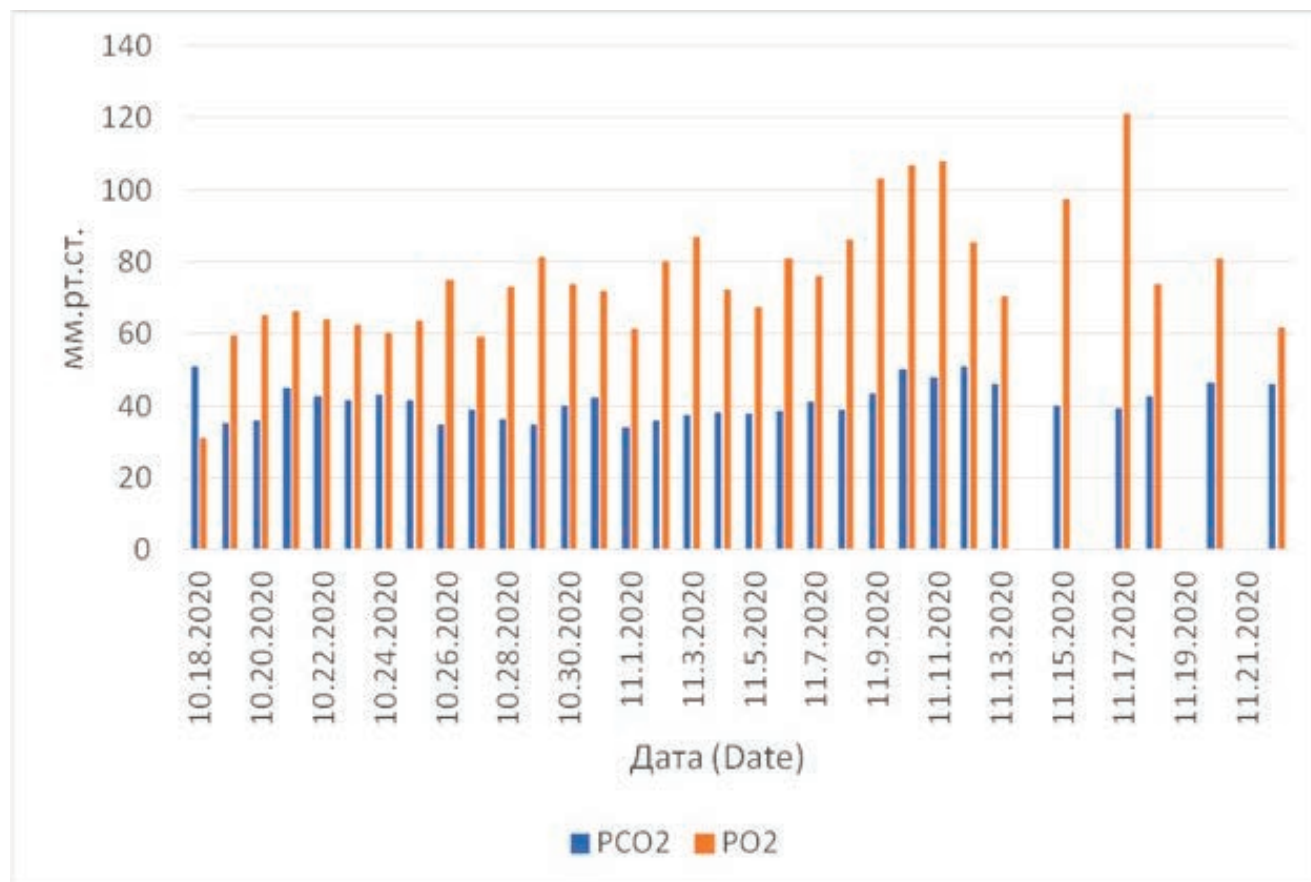


Таблица 3

**Динамика изменений парциального давления кислорода (PO₂)
и углекислого газа (PCO₂) в артериальной крови**
Dynamics of changes in partial pressure of oxygen (PO₂) and carbon dioxide (PCO₂) in arterial blood

**Исход заболевания**

На 62-день болезни, 13-е сутки от прекращения ЭКМО пациент в стабильном состоянии средней тяжести переведен в отделение сосудистой неврологии с целью продолжения дальнейшего лечения и реабилитации, на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью потока 8-10 л/мин. За время прохождения лечения в отделении неврологии удалось добиться устранения частичного пареза гортани, что позволило провести деканюляцию трахеостомы. С целью дальнейшей реабилитации и лечения пациент переведен в отделение пульмонологии. На момент выписки пациента из стационара SpO₂ 98-99 %, ЧДД 22 в мин, на фоне дыхания увлажненным кислородом со скоростью потока 3 л в мин, на фоне самостоятельного дыхания атмосферным кислородом SpO₂ составила 80 % при физической активности. В покое потребность в потоке O₂ уменьшалось до 2 л в минуту.

Вывод

Данные наблюдения демонстрируют положительный эффект применения В-В-В ЭКМО у пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью, развившимся ОРДС, на фоне повреждения легочной ткани парами фторсодержащего вещества.

Дальнейшее изучение и накопление опыта применения методов ЭКМО у пациентов с химическим

повреждением пульмонотоксикантами и нарушением внешней функции газообмена легких будет способствовать созданию оптимальных протоколов по лечению ингаляционных отравлений и как следствие снижению смертности при производственных авариях и техногенных катастрофах.

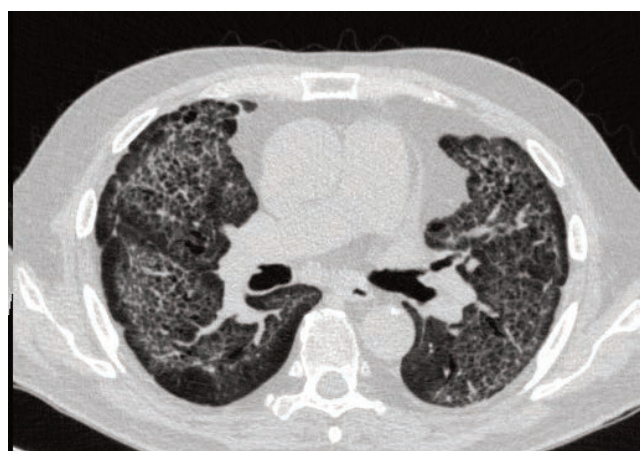


Рис. 2. КТ картина легочной ткани в аксиальной проекции на 59-е сутки болезни

Fig. 2. CT picture of lung tissue in axial projection on the 59th day of the disease

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные принципы лечения гипоксии при ОРДС различного генеза. Ч.2 // Вестник Анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т.17, № 4. С. 94-103. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-4-94-103.
2. Fan E., Karagiannidis C. Less is More: Not (Always) Simple — the Case of Extracorporeal Devices in Critical Care // Intensive Care Med. 2019. V.45, No. 10. P. 1451-1453. DOI:10.1007/s00134-019-05726-7.
3. Gattinoni L., Vassalli F., Romitti F., et al. Extracorporeal Gas Exchange: When to Start and How to End? // Crit Care. 2019. V.23, No. Suppl 1. doi:10.1186/s13054-019-2437-2.
4. Bartlett R.H., Roloff D.W., Custer J.R., Younger J.G., Hirschl R.B. Extracorporeal Life Support: The University of Michigan Experience // J. Am. Med. Assoc. 2000. V.283, No. 7. P. 904-908. doi:10.1001/jama.283.7.904.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries // J. Am. Med. Assoc. 2016. V.315, No. 8. P. 788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
6. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome // N. Engl. J. Med. 2000. V.342, No. 18. P. 1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
7. Combes A., Hajage D., Capellier G., et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome // N. Engl. J. Med. 2018. V.378, No. 21. P. 1965-1975. doi:10.1056/nejmoa1800385.
8. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and Economic Assessment of Conventional Ventilatory Support Versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR): a Multicentre Randomised Controlled Trial // Lancet. 2009. V.374, No. 9698. P. 1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
9. Combes A., Peek G.J., Hajage D., et al. ECMO for Severe ARDS: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis // Intensive Care Med. 2020. V.46, No. 11. P. 2048-2057. doi:10.1007/s00134-020-06248-3.
10. Conrad S.A., Broman L.M., Taccone F.S., et al. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. V.198, No. 4. P. 447-451. doi:10.1164/rccm.201710-2130CP.
11. Башарин В.А. Военная токсикология: Учебное пособие. СПб.: ВМедА, 2015. 139 с.
12. Тришкин Д. В., Чепур С.В., Пушер П.Г. и др. Пульмотоксичность продуктов сгорания синтетических полимеров // Сибирский медицинский журнал. 2018. Т.38, № 4. С. 114-120. doi:10.15372/ssmj20180415.
13. Солдатенко Н.А., Карманов В. В., Вайсман Я. И., Самутин Н.М. Обеспечение безопасности при термической утилизации медицинских отходов, содержащих поливинилхлорид // Гигиена и санитария. 2013. Т.92, № 1. С. 42-46.
14. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradiso D.C., et al. Conceptual Approaches for Treatment of Phosgene Inhalation-Induced Lung Injury // Toxicol Lett. 2016. No. 244. P. 8-20. doi: 10.1016/J.TOXLET.2015.10.010.
15. Ohta M., Oshima S., Iwasa T., et al. Formation of PCDDs and PCDFs During the Combustion of Polyvinylidene Chloride // Chemosphere. 2001. V.44, No. 6. P. 1389-1394. doi:10.1016/S0045-6535(00)00540-3.
16. Акимов А.К., Халимов Ю.Ш., Шилов В. Острые производственные отравления хлором и аммиаком: клиника, диагностика, лечение. Современные представления // Экология человека. 2012. Т.19, № 6. С. 25-36.
17. Тришкин Д.В., Чепур С.В., Толкач П.Г., Башарин В.А., Чубарь О.В., Гоголевский А.С., Тюнин М.А., Кручинин Е.Г., Васильев Р.О., Тарасов Е.А. Пульмотоксичность продуктов горения синтетических полимеров // Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38;4: 114-120. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180415>.
18. Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т.88, № 5. С. 5-9.
19. Stuke L.E., Arnoldo B.D., Hunt J.L., Purdue G.F. Hydrofluoric Acid Burns: A 15-Year Experience // J. Burn Care Res. 2008. V.29, No. 6. P. 893-896. doi: 10.1097/BCR.0b013e31818b9de6.
20. Bajraktarova-Valjakova E., Korunoska-Stevkova V., Georgieva S., et al. Hydrofluoric Acid: Burns and Systemic Toxicity, Protective Measures, Immediate and Hospital Medical Treatment // Open Access Maced J. Med. Sci. 2018. V.6, No. 11. P. 2257-2269. doi:10.3889/oamjms.2018.429.
21. McKee D., Thoma A., Bailey K., Fish J. A Review of Hydrofluoric Acid Burn Management // Can. J. Plast. Surg. 2014. V.22, No. 2. P. 95-98. doi:10.1177/229255031402200202.
22. Marhong J.D., DeBacker J., Viau-Lapointe J., et al. Sedation and Mobilization During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure: An International Survey // Crit. Care Med. 2017. V.45, No. 11. P. 1893-1899. doi:10.1097/CCM.0000000000002702.
23. Shekar K., Roberts J.A., McDonald C.I., et al. Sequestration of Drugs in the Circuit May Lead to Therapeutic Failure During Extracorporeal Membrane Oxygenation // Crit. Care. 2012. V.16, No. 5. P. R194. doi:10.1186/cc11679.
24. Gattinoni L., Marini J.J., Collino F., Maiolo G., Rapetti F., Tonetti T., Vasques F., Quintel M. The Future of Mechanical Ventilation: Lessons from the Present and the Past // Crit. Care. 2017. V.21, No. 1. P. 83. DOI: 10.1186/s13054-017-1750-x.
25. Nieman G., Satalin J., Andrews P., Aiahs H., Habashi N., Gatto L. Personalizing Mechanical Ventilation According to Physiologic Parameters to Stabilize Alveoli and Minimize Ventilator Induced Lung Injury (VILI) // Intensive Care Med. Exp. 2017. V.5, No. 1. P. 8. doi: 10.1186/s40635-017-0121-x.
26. Kim A.A., Indiaminov S.I., Gusarov A.J. Medical and Social Aspects of Carbon Monoxide Poisoning. Journal of Biomedicine and Practice. 2020;3;5.
27. Постановление Генсовета ФНПР от 30 октября 2019 года №3-4. Электронный ресурс: <https://fnpr.ru/documents/dokumenty-federatsii/postanovlenie-gensoveta-fnpr-ot-30-oktyabrya-2019-goda-3-4.html>.

REFERENCES

1. Vlasenko A.V., Evdokimov Ye.A., Rodionov Ye.P. Contemporary Principles of Hypoxia Management in Case of ARDS of Various Origin. Part 2. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020;17;4:94-103. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-4-94-103 (In Russ.).
2. Fan E., Karagiannidis C. Less is More: Not (Always) Simple — the Case of Extracorporeal Devices in Critical Care. Intensive Care Med. 2019;45;10:1451-1453. DOI:10.1007/s00134-019-05726-7.
3. Gattinoni L., Vassalli F., Romitti F., et al. Extracorporeal Gas Exchange: When to Start and How to End? Crit Care. 2019;23;Suppl 1. doi:10.1186/s13054-019-2437-2.
4. Bartlett R.H., Roloff D.W., Custer J.R., Younger J.G., Hirschl R.B. Extracorporeal Life Support: The University of Michigan Experience. J. Am. Med. Assoc. 2000;283;7:904-908. doi:10.1001/jama.283.7.904.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. J. Am. Med. Assoc. 2016;315;8:788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
6. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med. 2000;342;18:1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
7. Combes A., Hajage D., Capellier G., et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med. 2018;378;21:1965-1975. doi:10.1056/nejmoa1800385.
8. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and Economic Assessment of Conventional Ventilatory Support Versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR): a Multicentre Randomised Controlled Trial. Lancet. 2009;374;9698:1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
9. Combes A., Peek G.J., Hajage D., et al. ECMO for Severe ARDS: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. Intensive Care Med. 2020;46;11:2048-2057. doi:10.1007/s00134-020-06248-3.
10. Conrad S.A., Broman L.M., Taccone F.S., et al. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198;4:447-451. doi:10.1164/rccm.201710-2130CP.
11. Basharin V.A. Voyennaya Toksikologiya = Military Toxicology. Textbook. St. Petersburg Publ., 2015. 139 p. (In Russ.).
12. Trishkin D.V., Chepur S.V., Pusher P.G., et al. Pulmonotoxicity of Syn-

- thetic Polymers Combustion Products. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal* = Siberian Scientific Medical Journal. 2018;38;4:114-120. doi:10.15372/ssmj20180415 (In Russ.).
13. Soldatenko N.A., Karmanov V. V., Vaysman YA. I., Samutin N.M. Safety During the Thermal Disposal of Medical Waste Containing Pvc. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2013;92;1:42-46 (In Russ.).
 14. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradiso D.C., et al. Conceptual Approaches for Treatment of Phosgene Inhalation-Induced Lung Injury. *Toxicol Lett.* 2016;244:8-20. doi:10.1016/J.TOXLET.2015.10.010.
 15. Ohta M., Oshima S., Iwasa T., et al. Formation of PCDDs and PCDFs During the Combustion of Polyvinylidene Chloride. *Chemosphere.* 2001;44;6:1389-1394. doi:10.1016/S0045-6535(00)00540-3.
 16. Akimov A.K., Khalimov Yu.Sh., Shilov V.V. Acute Occupational Intoxications by Chlorine and Ammonia: Clinical Picture, Diagnostics and Treatment. *Current Conceptions. Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology 2012;19;6:25-36 (In Russ.).
 17. Trishkin D.V., Chepur S.V., Tolkach P.G., Basharin V.A., Chubar O.V., Gogolevskiy A.S., Tyunin M.A., Kruchinin Ye.G., Vasilyev R.O., Tarasov Ye.A. Pulmonotoxicity of Synthetic Polymers Combustion Products. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal* = Siberian Scientific Medical Journal. 2018;38;4:114-120. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180415> (In Russ.).
 18. Shalina T.I., Vasilyeva L.S. General Problems of Toxic Effect of Fluorine. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* (Irkutsk). 2009;88;5;5-9 (In Russ.).
 19. Stuke L.E., Arnoldo B.D., Hunt J.L., Purdue G.F. Hydrofluoric Acid Burns: A 15-Year Experience. *J. Burn Care Res.* 2008;29;6:893-896. doi: 10.1097/BCR.0b013e31818b9de6.
 20. Bajraktarova-Valjakova E., Korunoska-Stevkovska V., Georgieva S., et al. Hydrofluoric Acid: Burns and Systemic Toxicity, Protective Measures, Immediate and Hospital Medical Treatment. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2018;6;11:2257-2269. doi:10.3889/oamjms.2018.429.
 21. McKee D., Thoma A., Bailey K., Fish J. A Review of Hydrofluoric Acid Burn Management. *Can. J. Plast. Surg.* 2014;22;2:95-98. doi:10.1177/229255031402200202.
 22. Marhong J.D., DeBacker J., Viau-Lapointe J., et al. Sedation and Mobilization During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure: An International Survey. *Crit. Care Med.* 2017;45;11:1893-1899. doi:10.1097/CCM.0000000000002702.
 23. Shekar K., Roberts J.A., McDonald C.I., et al. Sequestration of Drugs in the Circuit May Lead to Therapeutic Failure During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit. Care.* 2012;16;5:R194. doi:10.1186/cc11679.
 24. Gattinoni L., Marini J.J., Collino F., Maiolo G., Rapetti F., Tonetti T., Vasques F., Quintel M. The Future of Mechanical Ventilation: Lessons from the Present and the Past. *Crit. Care.* 2017;21;1:183. DOI: 10.1186/s13054-017-1750-x.
 25. Nieman G., Satalin J., Andrews P., Aiash H., Habashi N., Gatto L. Personalizing Mechanical Ventilation According to Physiologic Parameters to Stabilize Alveoli and Minimize Ventilator Induced Lung Injury (VILI). *Intensive Care Med. Exp.* 2017;5;1:8. doi: 10.1186/s40635-017-0121-x.
 26. Kim A.A., Indiaminov S.I., Gusarov A.J. Medical and Social Aspects of Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of Biomedicine and Practice.* 2020;3;5 (In Uz.).
 27. Resolution of the FNPR General Council No. 3-4 dated October 30, 2019. URL: <https://fnpr.ru/documents/dokumenty-federatsii/postanovleniye-gensoveta-fnpr-ot-30-oktyabrya-2019-goda-3-4.html>. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.12.2022. **Принята к публикации:** 12.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.12.2022. **Accepted for publication:** 12.01.2023

Н.И. Курышева, В.И. Наумова, С.Г. Сергушев, О.А. Перерва, В.Е. Ким

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Перерва Оксана: Oxana.pererva@yandex.ru

Резюме

Интравитреальная инъекция (ИВИ) – это процедура введения лекарственного препарата в полость стекловидного тела глаза. Данная методика позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к очагу поражения и создать его оптимальную концентрацию при минимальной дозировке, а также минимизировать системные побочные эффекты благодаря наличию гемато-офтальмического барьера. Первое упоминание об интравитреальной инъекции относится к 1911 году. На сегодняшний день спектр препаратов для ИВВ введения и показания для их применения весьма разнообразен. Техника ИВИ является относительно простой. Однако вследствие того, что в ходе данной процедуры нарушается целостность фиброзной капсулы глаза и происходит проникновение иглы в полость стекловидного тела, ИВИ можно отнести к «полостным» вмешательствам, поэтому подготовка, проведение и послеоперационное ведение должны отвечать тем же стандартам. В данной статье подробно представлен алгоритм интравитреального введения лекарственных веществ, ведение пред- и послеоперационного периодов. Отмечены особенности интравитреального введения различных лекарственных форм. Приведена информация о возможных осложнениях интравитреальной инъекции. Рассмотрены новые перспективы в лечении, например, использование интравитреальных имплантатов с медленным высвобождением препарата для уменьшения количества повторных инъекций, или новые технологии, идущие на смену транссклеральным инъекциям (новые методы интравитреального введения, такие устройства как «Подкачивающий насос» Replenish pump или Дженетек-порт).

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, возрастная макулярная дегенерация, диабетический макулярный отек, окклюзии вен сетчатки

Для цитирования: Курышева Н.И., Наумова В.И., Сергушев С.Г., Перерва О.А., Ким В.Е. Применение интравитреальных инъекций. Обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 17–23. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

N.I. Kuryшева, V.I. Naumova, S.G. Sergushev, O.A. Pererva, V.E. Kim

Intravitreal Injection in Practice: Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Pererva Oksana: Oxana.pererva@yandex.ru

Abstract

Intravitreal injection is the method of administration of drugs into the eye by injection with a needle; the medication will be directly applied into the vitreous body. Compared to topical administration, this method allows to deliver medications to the targeted site, as the needle can directly pass through the anatomical eye barrier (e.g. cornea, conjunctiva and lens) and dynamic barrier (e.g. tears and aqueous humor). It could also minimize adverse drug effect to other body tissues via the systemic circulation, which could be a possible risk for intravenous injection of medications. Intravitreal injection was first mentioned in a study in 1911, in which the injection of air was used to repair a detached retina. Intravitreal injection has become more common and a surge in the number of injections performed could be seen. The risk of complications can be minimized if all prescriptions are followed. This article presents in detail the intravitreal injection technique, pre-treatment and post-treatment precautions. Also in this article describes ocular drug delivery systems which provide controlled release for the treatment of chronic diseases, and increase patient's and doctor's convenience to reduce the dosing frequency and invasive treatment.

Keywords: Intravitreal Injection, age-related macular degeneration, diabetic macular edema, retinal vein occlusions

For citation: Kuryшева NI, Naumova VI, Sergushev SG, Pererva OA, Kim VE.

Intravitreal Injection in Practice. Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:17-23. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

Введение

Интравитреальная инъекция (ИВИ) – это процедура введения лекарственного препарата в полость стекловидного тела глаза. Данная методика позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к очагу поражения и создать его оптимальную концентрацию при минимальной дозировке, а также минимизировать системные побочные эффекты благодаря наличию гемато-офтальмического барьера.

При интравитреальном способе введения лекарственного вещества в стекловидном теле концентрация введенного вещества достигает 51,4 %, а в сетчатке и сосудистой оболочке до 13,2 % введенной дозы. При субконъюнктивальном или субтеноновом способе введения лекарственных веществ — в стекловидное тело, сетчатку и сосудистую оболочку проникает не более 5,3 % введенной дозы [1].

История интравитреального введения препаратов

Первое упоминание об интравитреальной инъекции относится к 1911 году, когда J. Oh впервые ввел в стекловидное тело глаз для тампонады сетчатки. [2] Первыми лекарственными веществами, вводимыми в стекловидное тело стали антибиотики. [3-9] В 1980-1990 -х к антибиотикам добавились проурокиназа, тканевой активатор плазминогена и ганцикловира; в 2000-х — триамцинолона. С внедрением в офтальмологическую практику анти-VEGF-терапии в 2004 г. связан значительный рост количества выполняемых ИВИ.

Виды лекарственных препаратов для интравитреального введения и заболевания, при которых они показаны

Лекарственные препараты для интравитреального введения

На сегодняшний день спектр препаратов для ИВВ введения, а следовательно, и показания для их применения весьма разнообразен. (таб.1)

Заболевания, при которых показаны интравитреальные инъекции

Основные заболевания, при которых показаны ИВВ:

- Возрастная макулярная дегенерация (экссудативная форма);
- Диабетическая ретинопатия;
- Окклюзии сосудов сетчатки (вен и артерий);
- Осложненная миопия;
- Неоваскуляризация;
- Патологическая сосудистая проницаемость;
- Эндофтальмиты (бактериальные, вирусные, грибковые);
- Вирусные ретиниты;
- Фибриноидный синдром различного генеза;
- Витреомакулярный тракционный синдром.

Методика выполнения интравитреальной инъекции

Техника ИВИ является относительно простой. Однако вследствие того, что в ходе данной процедуры нарушается целостность фиброзной капсулы глаза и происходит проникновение иглы в полость стекловидного тела, ИВИ можно отнести к «полостным» вмешательствам. А следовательно, и подго-

Таблица 1

Показания для интравитреальных инъекций
Common Diseases Treated by Intravitreal Injections

Противопоказания к ИВВ	1. Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к препаратам; 2. Воспалительные процессы глазного яблока и периокулярной области; 3. Беременность; 4. Период лактации; 5. Возраст до 18 лет.
Противопоказания к введению препаратов Афлиберцепт, Ранибизумаб	Перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев.
Противопоказания к введению препарата Гемаза	1. Состояние с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы); 2. Желудочно-кишечные заболевания; 3. Бактериальный эндокардит; 4. Активная форма туберкулеза; 5. Пролiferативная диабетическая ретинопатия с глиозом III –IV степени; 6. Артериальная гипертензия с диастолическим давлением более 105 мм.рт.ст.; 7. Гипертонический криз; 8. Хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л; 9. Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г %)
Противопоказания к введению препарата Авастин (Бевацизумаб)	1. Почечная и печеночная недостаточность; 2. Артериальная гипертензия; 3. Артериальная и венозная тромбоземболия; 4. При заживлении ран, кровотечениях, кровохарканьем, желудочно-кишечной перфорации (в анамнезе); 5. Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание или застойная сердечная недостаточность в анамнезе; 6. Нейтропения; 7. Протеинурия; 8. Врожденный геморрагический диатез; 9. Приобретенная коагулопатия; 10. Прием высоких доз антикоагулянтов; 11. Синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии;
Противопоказания к введению имплантата Озурдекс	1. Глаукома (при недостаточной эффективности терапии медикаментозными средствами); 2. Ветряная оспа; 3. Сывороточная болезнь; С осторожностью: - герпетические инфекции глаза (herpes simplex) - афакия - у пациентов, принимающих антикоагулянты или агреганты.

Таблица 2

**Противопоказания к интравитреальному введению препаратов.
Informed Consent and Risks of Intravitreal Injections**

Противопоказания к ИВВ	1. Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к препаратам; 2. Воспалительные процессы глазного яблока и периокулярной области; 3. Беременность; 4. Период лактации; 5. Возраст до 18 лет.
Противопоказания к введению препаратов Афлиберцепт, Ранибизумаб	Перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев.
Противопоказания к введению препарата Гемаза	1. Состояние с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы); 2. Желудочно-кишечные заболевания; 3. Бактериальный эндокардит; 4. Активная форма туберкулеза; 5. Пролiferативная диабетическая ретинопатия с глиозом III–IV степени; 6. Артериальная гипертензия с диастолическим давлением более 105 мм.рт.ст.; 7. Гипертонический криз; 8. Хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л); 9. Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г %)
Противопоказания к введению препарата Авастин (Бевацизумаб)	1. Почечная и печеночная недостаточность; 2. Артериальная гипертензия; 3. Артериальная и венозная тромбоэмболия; 4. При заживлении ран, кровотечениях, кровохарканьем, желудочно-кишечной перфорации (в анамнезе); 5. Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание или застойная сердечная недостаточность в анамнезе; 6. Нейтропения; 7. Протеинурия; 8. Врожденный геморрагический диатез; 9. Приобретенная коагулопатия; 10. Прием высоких доз антикоагулянтов; 11. Синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии;
Противопоказания к введению имплантата Озурдекс	1. Глаукома (при недостаточной эффективности терапии медикаментозными средствами); 2. Ветряная оспа; 3. Сывороточная болезнь; С осторожностью: - герпетические инфекции глаза (herpes simplex) - афакия - у пациентов, принимающих антикоагулянты или агреганты.

товка, проведение и послеоперационное ведение должны отвечать тем же стандартам.

Обязательные условия для выполнения ИВИ:

- выполняется врачом-офтальмологом, прошедшим предварительное обучение техники ИВИ;
- инъекция должна выполняться в условиях строгой асептики;
- желательно одновременное выполнение инъекции в оба глаза.

Предоперационная подготовка к ИВИ

Техника интравитреального введения

Местная эпibuльбарная анестезия (инокаин 0.4%, алкаин 0.5%) путем 3–4 - кратного закапывания с интервалом 1 минута.

Обработка операционного поля по стандартной методике.

Установка векорасширителя

Санация конъюнктивальной полости закапыванием 5%-го повидон-йода в конъюнктивальный мешок с экспозицией 3 минуты и последующим промыванием 0,9%-м физиологическим раствором.*

Используя операционный микроскоп, с помощью склерометра в одном из «косых» меридианов: 1.30,

4.30, 7.30 или 10.30 устанавливается метка в 3,5 мм от лимба при афакии или артифакции и в 4 мм от лимба на факичном глазу ** (рис. 1).

Глазное яблоко фиксируют с помощью пинцета за эписклеру для его иммобилизации, при этом пациента просят посмотреть в направлении, противоположном меридиану предполагаемого прокола фиброзной капсулы.

Выполнение склеропункции. Прокол склеры осуществляют после сдвига конъюнктивы на 1–2 мм от места предполагаемой инъекции для лучшей герметизации послеоперационной раны иглой 30 Ga. После прокола склеры иглу, ориентированную перпендикулярно склере, продвигают к центру глазного яблока на всю ее длину. Выполняется впрыскивание препарата и последующее быстрое извлечение иглы. При удалении иглы из глазного яблока место инъекции прижимают в течение 10 секунд стерильным ватным тупфером или пинцетом для предупреждения рефлюкса лекарственного вещества из стекловидного тела.

Субконъюнктивально вводят 0,3 мл 4%-ого раствора гентамицина с целью профилактики инфекционных осложнений.

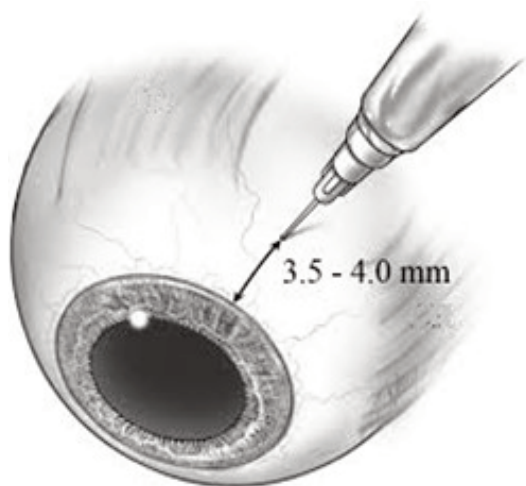


Рис. 1. Техника интравитреального введения
Fig. 1. Intravitreal Injection Technique

Наложение стерильной асептической повязки.

* уменьшает риск послеоперационных эндофтальмитов [9],

**Прямых меридианов необходимо избегать для избежания возможного повреждения цилиарных артерий.

1. Сразу же после проведения ИВИ проверяется наличие светоощущения для исключения окклюзии центральной артерии сетчатки. *

2. Контроль ВГД через 30 минут после операции - при необходимости.

3. Наблюдение за пациентом в клинике в течение нескольких часов после ИВИ.

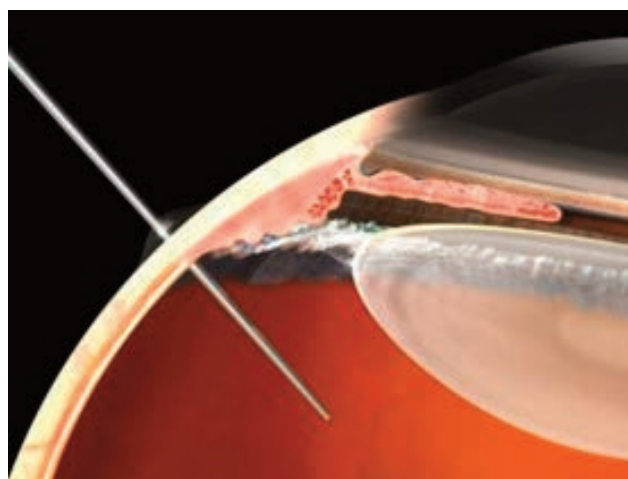
4. Назначение местных антисептиков минимум первые 3 дня после инъекции. * *

5. Проинструктировать пациента о возможных симптомах осложнений (покраснение глаз, глазной дискомфорт, боль в глазу, снижение зрения), при которых он должен немедленно обратиться к офтальмологу.

6. Предоставить пациенту телефоны для экстренной круглосуточной связи с клиникой.

* при признаках окклюзии ЦАС выполняется парцентез.

** Во избежание постинъекционных инфекционных осложнений следует соблюдать баланс между эффективностью профилактических мер и предотвращением резистентности к антибиотикам микрофлоры конъюнктивы глаза у пациентов, которым проводятся интравитреальные инъекции. В многочисленных исследованиях доказано, что использование антибиотиков — нерациональная тактика ведения пациентов с интравитреальными инъекциями, поскольку антибиотики не только не минимизируют риск развития эндофтальмита, но и могут привести к более серьезным повреждениям внутри глаза [5] Повторное использование антибиотиков даже короткими курсами и в минимальных дозах при проведении ежемесячных интравитреальных инъекций способствует развитию резистентности [7], и вирулентности [6] флоры конъюнктивы [8]. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) — наименьшая концентрация препарата, подавляющая



рост возбудителя, является показателем чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Выявлено, что уже после 3-й инъекции у пациентов МИК антибиотиков повышается [7].

Особенности введения имплантата Озурдекс

При ИВВ Озурдекса — на стерильном операционном столе проводится вскрытие защитного пакета, извлекают шприц-ручку, аккуратно вытягивается предохранительный лепесток, не изгибая и не скручивая его. Срез иглы аппликатора придвигается через конъюнктиву под углом $15-30^\circ$ непосредственно к склере затем на 1,0 мм в склере под углом $45-60^\circ$, и направляют аппликатор к центру глаза под углом 90° , продвигая иглу в полость стекловидного тела (рис.2) до соприкосновения силиконовой муфточки иглы с поверхностью конъюнктивы. Медленно до щелчка нажимают кнопку на аппликаторе, выдвигая имплантат сквозь иглу. Выведение иглы проводится в обратной последовательности. После выведения иглы выполняют стандартные постинъекционные процедуры — субконъюнктивальное введение и инстилляцию антибиотика. Аппликатор используется только однократно.

Особенности интравитреального введения препарата Ранибизумаб (Луцентис)

При ИВВ Луцентиса (Ранибизумаб) — проводят обработку дезинфицирующим раствором пробки флакона, в асептических условиях иглу снабженную фильтром вводят через пробку во флакон, все лекарственное вещество набирается в шприц, затем меняется игла и извлекается воздух из шприца. Луцентис следует вводить в стекловидное тело, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем введенного препарата составляет 0.05 мл. Следующая инъекция препарата проводится в другую половину склеры. Поскольку в течение 60 мин после инъекции Луцентиса может повышаться внутриглазное давление (ВГД), следует контролировать ВГД, перфузию диска зрительного нерва. За один сеанс введение Луцентиса проводят только в один глаз.

Таблица 3

Местные и системные осложнения, обусловленные ИВИ
Risk of complications caused by intravitreal injections

Осложнения	Характеристика и частота встречаемости
Местные	Болевые ощущения; Конъюнктивальные кровоизлияния; Затуманивание зрения (1 сутки); Повышение ВГД: - <i>временное</i> : вызвано увеличением объема стекловидного тела [12]; - <i>устойчивое</i> : в 3,45–11,6% случаев [13] обусловлено: облитерацией трабекулярной сети частицами лекарственного средства (характерно для препаратов высокой молекулярной массы); вызвано каплями силиконового масла с игл и шприцев, используемых производителями для смазки этих устройств [12, 14], трабекулитом и субклиническим увеитом [12–16]. Не исключено прямое токсическое действие анти-VEGF-препаратов на клетки трабекулярной сети [17]
Системные	Острое повышение артериального давления (0,59% случаев), инфаркт миокарда (0,4%), нарушения мозгового кровообращения (0,5%), летальный исход (0,42%) [12]
Связанные собственно процедурой интравитреальной инъекции	Кровоизлияние в стекловидное тело, разрыв сетчатки, тракционная отслойка сетчатки, образование макулярного отверстия, эндофтальмит (0,05–1,2% случаев) [12,18,19] неинфекционный увеит (1,4–2,9%) [12,20], прогрессирование катаракты; Сосудистые осложнения (окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС), ветвей ЦАС, капилляров, ЦВС, передняя ишемическая оптическая нейропатия и глазной ишемический синдром после терапии анти-VEGF [21] – 0,108% в общей исследуемой популяции и 2,61% в популяции больных диабетом [22]; Ретинохориоидальная васкулопатия (включая окклюзирующий васкулит). В 44% случаев данное осложнение наблюдается после 1-й и 2-й инъекции бrolуцизумаба и в 12% – после 3-й инъекции [23]

Особенности интравитреального введения препарата Афлиберцепт (Эйлеа)

При ИВВ Эйлеа (Афлиберцепт) перед введением следует визуально осмотреть флакон для исключения наличия частиц, хлопьев или изменения цвета раствора. Перед применением неоткрытый флакон может храниться при комнатной температуре (25 °C/77°F) в течение максимум 24 часов. Все манипуляции с открытым флаконом следует проводить в асептических условиях. Снимите пластиковый колпачок и продезинфицируйте наружную часть резиновой пробки ампулы. Соедините иглу 18G с 5-микроновым фильтром и с 1-миллилитровым стерильным шприцем с наконечником Люэра. В асептических условиях извлеките все содержимое ампулы с Эйлеа® в шприц. Снимите иглу с фильтром, скручивающим движением наденьте крепко иглу для инъекций 30G x ½ дюйма на переходную канюлю шприца люэровского наконечника.

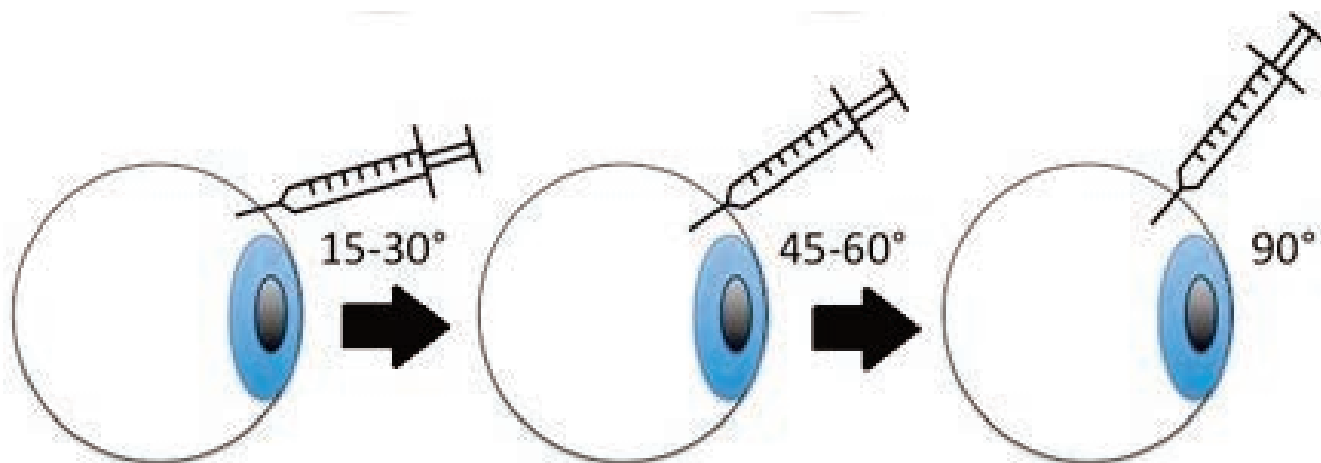
Новые перспективы в лечении

Исследования, проводимые для создания пролонгированные препаратов (создаваемые в целях уменьшения количества повторных инъекций) привели к синтезу интравитреальных имплантатов с медленным высвобождением препарата.

Три системы для ИВ-доставки лекарственных веществ:

- 1) наносистемы;
- 2) недеградируемые (матричные или по типу «резервуаров»);
- 3) биodeградируемые (на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолевой кислот).

Предшественник имплантата Озурдекс – нерассасывающийся имплантат Retisert (Bausch and Lomb, США): 0,59мг синтетического стероида флуоцинолона ацетонида на силиконовой основе. С 2007г. Retisert применяется в США для лечения неинфекционных увеитов и при диабетическом макулярном отеке.



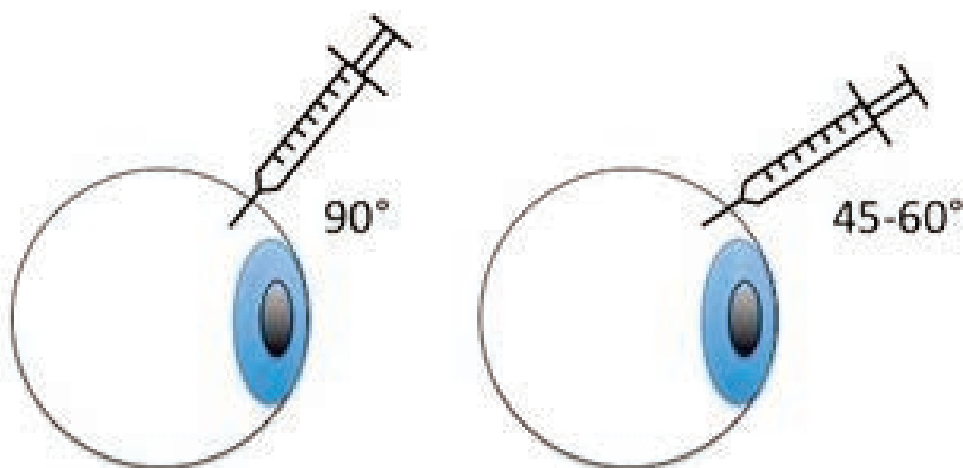


Рис. 2. Направление аппликатора
Fig. 2. applicator direction

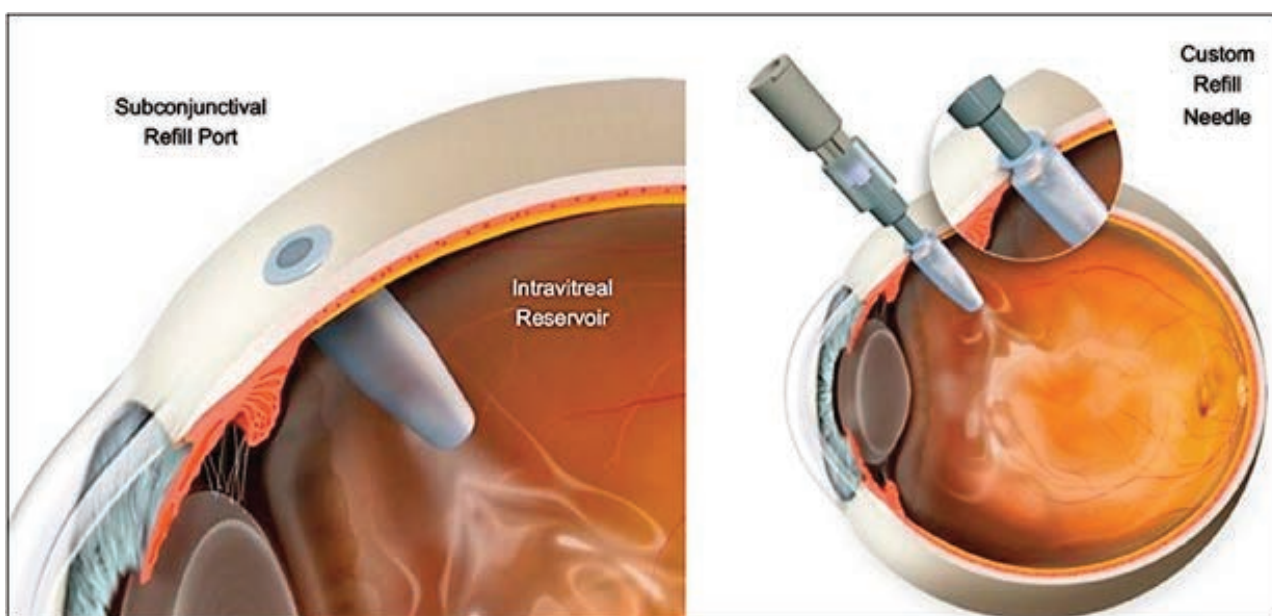


Рис. 3. Дженетек-порт
Fig. 3. Subconjunctival Refill Por

Новые методы интравитреального введения

Техника введения лекарственных веществ также не стоит на месте и постоянно совершенствуется. На смену обычным транссклеральным интравитреальным инъекциям внедряются в практику такие устройства, как «Подкачивающий насос» Replenish pump (Pasadena, CA, USA) и Дженетек-порт. Первый представляет собой управляемое микропро-

цессором устройство с питанием от батареек имплантируемое наподобие глаукомного шунта (Flanigan J., 2009).

Второе устройство является микропортом имплантируемым субконъюнктивально для последующего введения препаратов через него (рис. 3) Оба девайса являются многоразовыми и выдерживают стандартную стерилизацию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Даниличев В.Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1983. С. 24.
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V.26, No. 4. P. 494-500.
3. Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases // Br. J. Ophthalmol. 1946. V.30, No. 3. P. 146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy // Br. J. Ophthalmol. 1948. V.32, No. 12. P. 857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций // Вестник Офтальмологии. 2019. № 3. С. 109-112.
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // JAMA Ophthalmol. 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model // Ophthalmology. 2001. V.108, No. 3. P. 470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotrophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016.

- V.11, No. 6. P. e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study // *Br. J. Ophthalmol.* 2003. V.87, No. 2. P. 163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
 10. Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin // *Am. J. Ophthalmol.* 2006. V.142, No. 5. P. 721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
 11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates // *Arch. Ophthalmol.* 2006. V.124, No. 4. P. 479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
 12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016. V.41, No. 3. P. 311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
 13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents // *Br. J. Ophthalmol.* 2011. V.95, No. 8. P. 1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
 14. Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections // *Clin. Ophthalmol.* 2012. No. 6. P. 343-363. DOI:10.2147/OPTH.S29075.
 15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014. V.25, No. 2. P. 127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
 16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? // *Retina.* 2015. V.35, No. 5. P. 841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
 17. Neely D.C., Bray K.J., Huisinigh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care // *JAMA Ophthalmol.* 2017. V.135, No. 6. P. 570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
 18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study // *Ophthalmology.* 2011. V.118, No. 8. P. 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
 19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States // *Ophthalmol Retina.* 2018. V.2, No. 7. P. 645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
 20. Aref A.A., Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012. V.23, No. 2. P. 105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
 21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents // *PLoS One.* 2015. V.10, No. 9. P. e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.
 22. Xiong Q., Li Z., Li Z., et al. Anti-VEGF Agents with or Without Antimetabolites in Trabeculectomy for Glaucoma: a Meta-Analysis // *PLoS One.* 2014. V.9, No. 2. P. e88403. DOI:10.1371/journal.pone.0088403.
 23. Campochiaro P.A., Marcus D.M., Awh C.C., et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial // *Ophthalmology.* 2019. V.126, No. 8. P. 1141-1154. DOI:10.1016/j.ajo.2019.03.036.

REFERENCES

1. Danilichev V.F. Obosnovaniye i Effektivnost Primeneniya Proteoliticheskikh Fermentov pri Patologii Glaz (Kliniko-Eksperimentalnoye Issledovaniye) = Justification and Effectiveness of the Use of Proteolytic Enzymes in Eye Pathology (Clinical and Experimental Study): Avtoref. diss. ... doct. med. nauk. 1983. P. 24 (In Russ.).
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26;4:494-500.
3. Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases. *Br. J. Ophthalmol.* 1946;30;3:146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy. *Br. J. Ophthalmol.* 1948;32;12:857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Voronin G.V., Budzinskaya M.V., Strakhovskaya M.G., Khalatyan A.S. Antibiotic Resistance in Patients after Serial Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019;3:109-112 (In Russ.).
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model. *Ophthalmology.* 2001;108;3:470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotoprophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11;6:e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87;2:163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
10. Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;142;5:721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124;4:479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016;41;3:311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents. *Br. J. Ophthalmol.* 2011;95;8:1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
14. Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:343-363. DOI:10.2147/OPTH.S29075.
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014;25;2:127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? *Retina.* 2015;35;5:841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
17. Neely D.C., Bray K.J., Huisinigh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135;6:570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology.* 2011;118;8:1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina.* 2018;2;7:645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
20. Aref A.A., Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012;23;2:105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *PLoS One.* 2015;10;9:e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.
22. Xiong Q., Li Z., Li Z., et al. Anti-VEGF Agents with or Without Antimetabolites in Trabeculectomy for Glaucoma: a Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9;2:e88403. DOI:10.1371/journal.pone.0088403.
23. Campochiaro P.A., Marcus D.M., Awh C.C., et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2019;126;8:1141-1154. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.03.036.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022

Н.А. Пашченко, И.С. Махнёва, Е.В. Метелкина, С.П. Ярилкина, Н.О. Гришкова

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ПРОТЕЗАМИ НА ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТАХ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Пашченко Наталья: natala.pashchenko2019@gmail.com

Резюме

Цель: анализ профилактической эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» у лиц с дентальными имплантатами.

Материал и методы: сравнивались две группы: со стандартным гигиеническим уходом за полостью рта и с дополнительными аппликациями на десну геля «Фагодент» (основная, 15 человек, мостовидные протезы на 49 имплантатах; группа сравнения, 10 человек, мостовидные протезы на 42 имплантатах); наблюдение за пациентами с имплантатами. Для сравнения применялись гигиенические пародонтальные индексы (индекс гигиены рта, индекс гигиены, индекс гингивита, индекс Мюллмана).

Результаты: при домашнем использовании геля «Фагодент» и при стандартной гигиене рта в течение года наблюдения не зафиксировано развития периимплантита с резорбцией костной ткани. В то же время мукозит обнаружился у одного имплантата в основной группе (2,0 %) и у двух в группе сравнения (4,8 %). Через год индекс гигиены рта ИГР-У ухудшился в основной группе до $1,9 \pm 0,1$, в группе сравнения до $2,1 \pm 0,2$; индекс гигиены ИГим в группе сравнения соответствовал $1,3 \pm 0,3$, в основной группе – $1,0 \pm 0,1$; индекс гингивита ИГ в основной группе составлял $0,1 \pm 0,1$; в контрольной группе $0,2 \pm 0,1$; индекс Мюллмана через год он не превышал $0,1 \pm 0,1$ в обеих группах. Таким образом, применение геля «Фагодент» в основной группе пациентов профилактировало развитие мукозита в связи с положительным влиянием на гигиену рта, отраженным гигиеническими индексами ИГР-У и ИГИМ. Ввиду положительного влияния на гигиену рта у пациентов с протезами на дентальных имплантатах гель на основе бактериофагов «Фагодент» обладает профилактическим действием относительно воспалительных осложнений в состоянии периимплантатных тканей и может применяться пациентом самостоятельно в домашних условиях.

Ключевые слова: ретинальные венозные окклюзии, макулярный отек, неоваскуляризация

Для цитирования: Пашченко Н.А., Махнёва И.С., Метелкина Е.В., Ярилкина С.П., Гришкова Н.О. Специфическая профилактика воспалительных осложнений у пользователей протезами на дентальных имплантатах // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 24–26. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-24-26

N.A. Pashchenko, I.S. Makhneva, E.V. Metelkina, S.P. Yarikina, N.O. Grishkova

Specific Prevention of Inflammatory Complications in Users with Dentures on Dental Implants

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Pashchenko Natalya: natala.pashchenko2019@gmail.com

Abstract

Purpose: analysis of the preventive effectiveness of the agent based on bacteriophages "Phagodent" in persons with dental implants.

Material and methods: two groups were compared: with standard hygienic oral care and with additional applications of Phagodent gel on the gum (main group, 15 people, bridges on 49 implants; comparison group, 10 people, bridges on 42 implants); observation of patients with implants. For comparison, hygienic periodontal indices (oral hygiene index, hygiene index, gingivitis index, Mulleman index) were used.

Results: when using the Phagodent gel at home and with standard oral hygiene, no development of periimplantitis with bone resorption was recorded during the year of observation. At the same time, mucositis was found in one implant in the main group (2.0%) and in two in the comparison group (4.8%). A year later, the index of oral hygiene of IG-U deteriorated in the main group to 1.9 ± 0.1 , in the comparison group to 2.1 ± 0.2 ; the index of hygiene of IG in the comparison group corresponded to 1.3 ± 0.3 , in the main group – 1.0 ± 0.1 ; the index of gingivitis of IG in the main group was 0.1 ± 0.1 ; in the control group 0.2 ± 0.1 ; The Mulleman index in a year it did not exceed 0.1 ± 0.1 in both groups. Thus, the use of "Phagodent" gel in the main group of patients prevented the development of mucositis due to the positive effect on oral hygiene, reflected by the hygienic indices of IGM-U and IGIM. Due to the positive effect on oral hygiene in patients with dentures on dental implants, the gel based on bacteriophages "Phagodent" has a preventive effect on inflammatory complications in the state of periimplant tissues and can be used by the patient independently at home.

Keywords: retinal vein occlusion, macular edema, neovascularizations

For citation: Pashchenko NA, Makhneva IS, Metelkina EV, Yarikina SP, Grishkova NO. Specific Prevention of Inflammatory Complications in Users with Dentures on Dental Implants. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:24-26. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-24-26

Введение АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные методы профилактики и лечения пародонтита и периимплантита нельзя признать высокоэффективными, в связи с чем предлагаются разные лечебно-профилактические схемы с использованием антисептиков и антибактериальных препаратов, озono- и лазеротерапии и других средств [1,2]. Ситуация усугубляется недостаточной гигиеной рта, характерной для пользователей зубными протезами. [3,4].

Как известно, источником развития воспаления в десне и периимплантатных тканях являются пародонтопатогены, накапливающиеся в зубном налёте [4]. В этой связи вызывает интерес отечественное профилактическое средство «Фагодент» (производства НПЦ «Микромир») на основе 56 видов вирулентных бактериофагов (вирусов бактерий), активных в отношении 18 известных патогенов микрофлоры рта (табл. 1). Применение бактериофагов отвечает принципам персонализированной медицины в связи с возможностью селективного подавления конкретных патогенов с минимальным токсическим воздействием на ткани и клетки [5-7]. Это позволяет рассматривать «Фагодент» в качестве альтернативы антибактериальным препаратам местного и общего действия при лечении и профилактике воспалительных осложнений в имплантологии.

Цель исследования – анализ профилактической эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» у лиц с дентальными имплантатами.

Таблица 1

Патогены-мишени бактериофагов
профилактического средства «Фагодент»
Target pathogens of bacteriophages
of the Fagodent prophylactic agent

Тип дыхания (окраска по Граму)	Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии
Аэробы	Staphylococcus aureus spp.; Streptococcus pyogenes spp.	Pseudomonas aeruginosa spp.; Proteus vulgaris spp.; Enterococcus faecalis
Анаэробы	Streptococcus mutans; Streptococcus mitis; Streptococcus salivarius; Actinomyces spp.; Actinomyces israelii.	Aggregatibacter actinomycetemcomitans; Porphyromonas gingivalis; Bacteroides gracilis; Bacteroides forsythus; Prevotella intermedia; Fusobacterium spp.; Treponema denticola;; Wolinella spp.; Campylobacter spp.

Материал и методы

Сформированы две группы пациентов без воспалительных явлений периимплантатных тканей: основная, 15 человек, мостовидные протезы на 49 имплантатах; группа сравнения, 10 человек, мостовидные протезы на 42 имплантатах. В течение года с момента фиксации протезов на имплантатах в основной группе дополнительно к стандартной гигиене рта дважды в день применялся в виде аппликаций на десну вокруг имплантатов и зубов гель с бактериофагами «Фагодент».

Оценка состояния периимплантатной десны, помимо рентгенологического обследования при завершении исследования (ОПТГ) проводилась по индексным показателям гигиены и десны: ИГР-У (Green, Vermillion); ИГ_{ИМ}; ИГ (Loe, Silness); индекс Мюллемана; ПИ (Rassel); ПМА (Parma); индекс Fuch [1].

Результаты и обсуждение

При домашнем использовании геля «Фагодент» и при стандартной гигиене рта в течение года наблюдения не зафиксировано развития периимплантита с резорбцией костной ткани. В то же время мукозит обнаружился у одного имплантата в основной группе (2,0 %) и у двух в группе сравнения (4,8 %).

Перед началом ортопедического лечения на имплантатах индекс гигиены рта (ИГР-У) в среднем по всем обследованным составлял $2,0 \pm 0,2$ баллов; через год во время контрольного осмотра индекс ухудшился в основной группе до $1,9 \pm 0,1$, в группе сравнения до $2,1 \pm 0,2$ (табл. 2).

Индекс гигиены ИГ_{ИМ} через год был хуже в группе сравнения, т.к. в этой группе он соответствовал $1,3 \pm 0,3$, в то время как в основной группе при использовании геля «Фагодент» – $1,0 \pm 0,1$.

Индекс гингивита ИГ до и после завершения протезирования в основной и контрольной группах не определялся, через год его значение при использовании геля «Фагодент» составляло $0,1 \pm 0,1$; в контрольной группе $0,2 \pm 0,1$.

Таблица 2

Клинические и индексные показатели
периимплантатных тканей при профилактическом
использовании геля «Фагодент»
Clinical and index parameters of peri-implant tissues
during prophylactic use of Fagodent gel

Показатели	1 год	
	Основная группа	Группа сравнения
Развитие мукозита, %	2,0	4,8
Развитие периимплантита, %	0	0
ИГР-У	1,9	2,1
ИГ _{ИМ}	1,0	1,3
ИГ	0,1	0,2
Индекс Мюллемана	0,1	0,1

До и после ортопедического лечения индекс Мюллера не определялся, через год он не превышал $0,1 \pm 0,1$ в обеих группах.

Таким образом, применение геля «Фагодент» в основной группе пациентов профилировало развитие мукозита в связи с положительным влиянием на гигиену рта, отраженным гигиеническими индексами ИГР-У и ИГ_{ИМ}.

Заключение

Ввиду положительного влияния на гигиену рта у пациентов с протезами на дентальных имплантатах гель на основе бактериофагов «Фагодент» обладает профилактическим действием относительно воспалительных осложнений в состоянии периимплантатных тканей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кулаков А.А. Дентальная имплантация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 400 с. ISBN 978-5-9704-4541-9.
2. Ортопедическая стоматология: Национальное руководство. Т.1 / Под ред. Лебеденко И.Ю., Арутюнова С.Д., Ряховского А.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 520 с. ISBN 978-5-9704-6366-6.
3. Ортопедическая стоматология: Национальное руководство. Т.2 / Под ред. Лебеденко И.Ю., Арутюнова С.Д., Ряховского А.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 416 с. ISBN 978-5-9704-6367-3.
4. Кулаков А.А. Хирургическая стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 408 с. ISBN 978-5-9704-6001-6.
5. Зурабов А.Ю., Каркищенко Н.Н., Попов Д.В., Жиленков Е.Л., По-

пова В.М. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов // Биомедицина. 2012. № 1. С. 134-138.

6. Никитин В.В., Пашкова Г.С., Картон Е.А., Исаджанян К.Е., Попова В.М. Изучение эффективности применения средства на основе бактериофагов в комплексном лечении гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями // Пародонтология. 2014. № 3. С. 42-49.
7. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биоплёнках // Известия иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология» 2012. № 3. С. 8-16.

REFERENCES

1. Kulakov A.A. Dentalnaya Implantatsiya = Dental Implantation. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018. 400 p. (In Russ.).
2. Ortopedicheskaya Stomatologiya = Orthopedic Dentistry. National Leadership. V.1. Ed. Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Ryakhovskiy A.N. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 520 p. (In Russ.).
3. Ortopedicheskaya Stomatologiya = Orthopedic Dentistry. National Leadership. V.2. Ed. Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Ryakhovskiy A.N. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 416 p. (In Russ.).
4. Kulakov A.A. Khirurgicheskaya Stomatologiya = Surgical Dentistry. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2021. 408 p. (In Russ.).
5. Zurabov A.Yu., Karkishchenko N.N., Popov D.V., Zhilenkov Ye.L., Popova

V.M. Creation of a Domestic Collection of Bacteriophages and Principles of Development of Therapeutic and Prophylactic Phage Preparations. Biomeditsina = Journal Biomed. 2012;1:132-138 (In Russ.).

6. Nikitin V.V., Pashkova G.S., Kartan Ye.A., Isadzhanyan K. Ye., Popova V.M. The Study of the Effectiveness of the Use of a Bacteriophage-Based Agent in the Complex Treatment of Gingivitis in Patients with Fixed Orthodontic Structures. Parodontologiya = Periodontology. 2014;3:42-49 (In Russ.).
7. Drucker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and Their Functioning in the Biofilms. Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya "Biologiya. Ekologiya" = The Bulletin of Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology". 2012;3:8-16 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022

Ю.Г. Григорьев

ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БРОНХО - ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ В СВЕТЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Григорьев Ю.Г.: ftivazid@mail.ru

Резюме

Анализ литературы показал, что прогресс ранней и своевременной диагностики основных легочных заболеваний, включая туберкулез, пневмонии и онкологию зависит от уровня профессиональных знаний врачей, правильного использования современных диагностических технологий. К сожалению, далеко не все действия медицинских работников по оказанию медицинской помощи приводят к положительным результатам. В статье описаны наиболее распространенные ошибки, допускаемые врачами при диагностике и лечении во фтизиопульмонологии. Для каждой нозологической формы существует ряд дефектов диагностики и лечения, снижающих клиническую эффективность помощи. Подавляющее большинство профессиональных ошибок совершается отнюдь не по незнанию, а вследствие невнимательности или самоуверенности врача, отсутствия правовой грамотности. Несмотря на повсеместную компьютеризацию лечебных учреждений, наличие суперсовременной диагностической техники, новейших методов лечения, ошибки в деятельности врачей любых направлений без решения основных проблем нормативно-правового регулирования не исчезают. Работа представляет интерес для начинающих врачей - интернов, клинических ординаторов различных специальностей.

Анализ научных публикаций, посвященных причинам медицинских ошибок и способам их преодоления, представляет повышенную актуальность и практическую значимость. По данным литературы, многие авторы стремились не только показать ошибки при установлении клинико-морфологического диагноза, но и уделить особое внимание изменениям в области диагностики болезней легких, влиянии новых инновационных технологий на эффективность терапевтического и хирургического лечения, пытались отразить деонтологическую сторону проблемы ошибок. Сосредоточив внимание на ошибках в диагностике туберкулеза легких, пневмоний, распознавании рака легких, целесообразно провести сравнительное изучение диагностической ценности ряда новых методов и исследований, уже в течение многих лет применяемых в клиниках, оценить возможности применения современных технологий.

Цель настоящей работы - проанализировать характер ошибок в диагностике пульмонологических заболеваний при сравнительном анализе до и после применения новых инновационных технологий. Задачи настоящего исследования: рассмотреть особенности инноваций в медицине; выделить наиболее актуальные направления внедрения инноваций и правовой характер совершаемых ошибок.

Результаты исследования и их обсуждение. «Врачебная ошибка» - проблема, важная для всех медицинских работников. По оценкам отечественных медицинских социологов, допущенные ошибки далеко не всегда признаются врачами, либо списываются на случайность и неизбежность. Аналогичным образом дело обстоит и за рубежом, где только 46% оперирующих врачей готовы взять на себя ответственность за тяжелые неблагоприятные исходы, произошедшие по их вине [40].

Ключевые слова: *врачебная ошибка, медицинская ошибка, новые технологии, лучевая диагностика, компьютерная томография, МБТ, ПЦР, биочипирование, пневмония, рак легких*

Для цитирования: Григорьев Ю.Г. Врачебные ошибки при заболеваниях бронхо - легочной системы в свете применения новых технологий // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 27-39. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-27-39

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-27-39

Yu.G Grigoriev

Medical Errors in Diseases of the Bronchopulmonary System in the Light of the Use of New Technologies

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Grigoriev Yu.G.a: ftivazid@mail.ru

Abstract

Analysis of the literature has shown that the progress of early and timely diagnosis of major lung diseases, including tuberculosis, pneumonia and oncology depends on the level of professional knowledge of doctors, the correct use of modern diagnostic technologies. Unfortunately, not all actions of medical workers to provide medical care lead to positive results. The article describes the most common mistakes made by doctors in the diagnosis and treatment of phthisiopulmonology. For each nosological form, there are a number of diagnostic and treatment defects that reduce the clinical effectiveness of care. The vast majority of professional mistakes are made not out of ignorance, but due to inattention or self-confidence of the doctor, lack of legal literacy. Despite the ubiquitous computerization of medical institutions, the availability of state-of-the-art diagnostic equipment, the latest methods of treatment, errors in the activities of doctors of all directions do not disappear without solving the main problems of regulatory regulation. The work is of interest to novice interns, clinical residents of various specialties.

Annotation

The analysis of scientific publications devoted to the causes of medical errors and ways to overcome them is of increased relevance and practical significance. According to the literature, many authors sought not only to show errors in establishing a

clinical and morphological diagnosis, but also to pay special attention to changes in the diagnosis of lung diseases, the impact of new innovative technologies on the effectiveness of therapeutic and surgical treatment, and tried to reflect the deontological side of the error problem. Focusing on errors in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, pneumonia, and lung cancer recognition, it is advisable to conduct a comparative study of the diagnostic value of a number of new methods and studies that have been used in clinics for many years, to evaluate the possibilities of using modern technologies.

Keywords: *medical error, medical error, new technologies, radiation diagnostics, computed tomography, MBT, PCR, biochipping, pneumonia, lung cancer*

For citation: Grigoriev Yu.G. Medical Errors in Diseases of the Bronchopulmonary System in the Light of the Use of New Technologies. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:27-39. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-27-39

Введение.

Болезни органов дыхания являются одной из важнейших проблем во многих странах мира, что объясняется их большой распространенностью, тенденцией к росту, частым снижением трудоспособности и значительной смертностью от них. Общеизвестно, что врачебную практику постоянно сопровождают медицинские ошибки. Они являются неизбежной составляющей данной профессии. Во всем мире наблюдаются увеличение частоты медицинских ошибок, рост количества судебных процессов в отношении врачей и медицинских организаций. Мировая статистика свидетельствует, что каждый десятый пациент становится жертвой некомпетентности или небрежности медиков. В России, врачебные ошибки ежегодно становятся причиной осложнений примерно у 70 тысяч пациентов. И пациенты, и юристы, и средства массовой информации весьма остро реагируют на непредвиденный исход заболевания или медицинского вмешательства. Предотвращение медицинских ошибок, либо существенное уменьшение их количества зависит от множества факторов, главным образом организационного характера. Глубокий анализ допускаемых медицинских нарушений является важным фактором правильной организации работы, как врача, так и лечебного учреждения.

Если в 40-х гг., по данным Г. Р. Рубинштейна [49], диагностические ошибки при болезнях легких в крупных клинических центрах (Москва, Ленинград), составляли 40—50% то, в конце 90-х годов А.Г. Хоменко [62] также приводит аналогичную частоту ошибочной диагностики туберкулеза, составляющую 34-40%. При этом имеет место как гиподиагностика, так и гипердиагностика. При современном уровне диагностики эти показатели существенно меняются. В медицину пришли новые технологии, которые помогают вернуть здоровье тысячам людей. Практически полностью переоснащаются многие центры, больницы и клиничко-диагностические лаборатории. Биочипы, электронные аппараты, нанолекарственные средства и другие инновации дают массу преимуществ пациентам и врачам. За счет внедрения телемедицинских методов у врачей появилась возможность получать консультации столичных и зарубежных специалистов, развивается дистанционное обучение. Сейчас мы овладеваем эндооперациями, которые позволяют проводить объемные хирургические вмешательства через небольшие проколы в грудной или брюшной стенках. Это существенно сокращает сроки восстановления пациентов. Врачи, владеющие новыми техноло-

гиями, имеют больше преимуществ в вопросах диагностики и лечения, быстрее принимают правильное решение в острых ситуациях.

Диагностика заболеваний бронхолегочной системы — в основном удел поликлиник и терапевтических стационаров. По данным Е. А. Логиновой с соавт., до 21% больных, находящихся в стационаре, обследуется не полностью и до 6% — несвоевременно [32]. Особенно не удовлетворяет обследование по поводу сопутствующих заболеваний. В стационарах имеет место и неправильное лечение, и весьма часто выявляемая полипрагмазия, неудовлетворительное использование физиотерапии, методов патогенетической терапии. При этом, как отмечают реаниматологи, до 26% пациентов с пневмонией, поступивших в ОРИТ, погибает вследствие развития септического шока и респираторного дистресс-синдрома в результате поздней госпитализации, неадекватной терапии [50].

Виды врачебных ошибок

В повседневной клинической работе врачебные ошибки неизбежны [21,22,23,60]. Наиболее подробно освещён вопрос о диагностических ошибках. Известно правило: без хорошей диагностики не может быть высокого уровня лечебного процесса. Типичные ошибки на догоспитальном этапе — диагностические т.е. связанные с постановкой диагноза (нераспознанное заболевание или ошибочный диагноз); когда специалист не может сориентироваться в характере заболевания. Сюда входят ошибки в выборе методов исследования и в оценке их результатов [31,33,35]. Главными причинами диагностических ошибок являются — трудность диагностики заболеваний, малый опыт врача, недостаточная оснащенность аппаратурой лечебного учреждения и т. д. Затруднения в диагностике могут вызываться особенностями самого патологического процесса, например, молниеносно протекающие болезни со смертельным исходом, когда врач не всегда может предвидеть быстрое и тяжелое развитие заболевания. Некоторые болезни протекают скрытно (бессимптомное или малосимптомное течение). Ошибки могут вызываться атипичным течением или локализацией патологического процесса. Правильное установление основного заболевания иногда затрудняется состоянием больного или сопутствующими заболеваниями. Лечебно-технические (неполное обследование больного), ошибки в проведении диагностических или лечебных манипуляций (неправильное использование медицинской техники, применение необоснованных

медицинских средств, назначение препаратов в неправильной дозировке); организационные: сюда включается неправильное оформление и ведение медицинской документации; деонтологические (нарушения этики во взаимоотношениях между врачом и пациентом). Если к диагностическим ошибкам, по И.В. Давыдовскому следует относить «добросовестные заблуждения» [13,16], то к лечебно-тактическим ошибкам нельзя относить ошибки, обусловленные неверно установленным диагнозом. Практически все виды вышеперечисленных ошибок совершаются врачами на различных этапах курации больных при заболеваниях—потенциально курабельных, но тем не менее являющихся причиной летального исхода. Согласно исследованиям многих авторов, ошибки в диагнозе встречаются у каждого 3—4-го амбулаторного пациента. Они могут совершаться на различных этапах постановки диагноза: как на первом этапе (сбор жалоб и других предварительных сведений), так и на втором - (постановка предварительного диагноза) и на третьем (дифференциальная диагностика). Несмотря на совершенствование технологий, трудности диагностики сохраняются, процент ошибок при заболеваниях легких на первых этапах обследования пациентов остается достаточно высоким. При этом различают гипердиагностику, т. е. распознавание заболевания там, где его нет, и гиподиагностику — не выявление заболевания там, где оно есть.

Диагностический брак выражается в расхождении диагнозов: поликлинического с клиническим, клинического с патологоанатомическим и т.п. Большинство расхождений диагнозов приходится на злокачественные опухоли (чаще всего рак легкого), туберкулез, пневмонии.

Показатель расхождения между клиническими и секционными диагнозами в больницах смешанного типа для взрослых составляет около 11% [10]. Показатель несовпадения диагноза при направлении в больницу и поставленного в стационаре при выписке, по данным различных авторов, колеблется в пределах 10—25%. [13]. Ошибочная диагностика нередко бывает обусловлена самими больными, которые могут противодействовать исследованию, отказаться от биопсии, от своевременной госпитализации. Возбужденное состояние больного может препятствовать полному его обследованию. Иногда на лечащих врачей оказывают влияние ошибочные диагнозы, поставленные ранее другими врачами. Ошибочный диагноз могут поставить и патологоанатомы, особенно при трактовке морфологических исследований [10, 64].

Роль современных технологий в предотвращении врачебных ошибок

Недостаточная техническая оснащенность лечебных учреждений является одной из важных объективных причин, ведущих к диагностическим ошибкам [54]. Прогресс ранней и своевременной диагностики основных легочных заболеваний, включая туберкулез, пневмонии и онкологию зависит от уровня профессиональных знаний врачей, правильного использования современных

диагностических технологий. Рост технической оснащенности лечебных учреждений (при умелом и разумном использовании этого фактора, безусловно) помогает снизить число ошибок при постановке диагноза. Необходимо учитывать тот факт, что с развитием инструментально - технической базы здравоохранения мышление врачей из некогда чисто клинического все больше трансформируется в инструментально-клиническое. Лучевая диагностика у взрослых сегодня может показать практически все серьезные патологии заболеваний легких. Среди различных методик наибольший интерес представляет профилактическая флюорография (ФЛГ)—метод, который применяется среди потенциально здорового населения и позволяет выявлять болезнь тогда, когда клинических проявлений еще нет. Туберкулез легких, выявленный при проверочном флюорографическом обследовании, в отличие от выявленного пассивно (при обращении с жалобами к врачу), имеет более благоприятную структуру клинических форм. Эффективность его лечения выше, нет летальных исходов [13]. Естественно, ФЛГ позволяет выявлять различные болезни органов грудной клетки, прежде всего периферические раки. Но тезис о том, что систематическая профилактическая флюорография — основа своевременного выявления туберкулеза легких, не утратил своей актуальности до настоящего времени. При отсутствии массовых профилактических осмотров населения неизбежно увеличение частоты распространенных форм туберкулеза, таких, как фиброзно-кавернозный туберкулез, диссеминированный туберкулез с распадом, казеозная пневмония.

Проведение профилактических осмотров по месту жительства среди сельского населения (которое нередко не имеет возможности добраться до лечебного учреждения) или в производственных коллективах становится более полноценным и реальным благодаря появлению цифровых флюорографических аппаратов на машинах повышенной проходимости. Такая техника может доехать до людей, а обследуемый сразу получает заключение о наличии или отсутствии патологии и необходимости обращения в лечебно-профилактическое учреждение [5]. Одно из самых ярких достижений современной медицины - компьютерная томография (КТ). Высказывается мнение, что создание КТ по своей значимости сопоставимо с открытием рентгеновских лучей. КТ в 2.5 раза более информативна по сравнению с традиционным исследованием [57].

Позволяет визуализировать микроструктурные изменения в легких. У врачей появилась возможность - определять не только форму туберкулёза, но и фазу процесса, т.е. активность туберкулеза легких. При мультиспиральной компьютерной томографии степень детализации выше. Благодаря усовершенствованному устройству аппарата, пациент меньше времени проводит внутри аппарата, а значит и лучевая нагрузка оказывается ниже. Совершенствование компьютерных томографов привело к созданию приставки с высоким разрешением (КТВР), что позволяет комбинировать срезы с величиной коллимации 1.0—2.0 мм. Сегодня на всех аппаратах уже есть эта приставка с программой, что позволяет неинвазивно

проводить многократный динамический мониторинг и осуществлять возможность выявления болезни на ранней стадии развития. При КТВР появляется возможность вычленивать плоское сечение органов грудной клетки - более тонкое и с - более высоким разрешением и получать детализированную структуру легкого и средостения [57,68].

Для правильной оценки заболевания, его прогноза и терапии имеет значение установление фазы процесса, что КТВР позволяет выявлять значительно чаще и раньше, чем клинические методы. Благодаря повышению пространственного разрешения при использовании КТВР для визуализации легких стали доступными оценке мелкие анатомические структуры легочной ткани и такие едва уловимые изменения, как утолщение междольковых перегородок, стенки кист, мелкие узелки, бронхо и бронхиолоэктазы. Все это значительно повысило возможности КТ в диагностике легочных заболеваний. В основном КТВР проводится в положении пациента на спине. Однако в некоторых случаях требуются и дополнительные сканы в положении пациента на животе. Необходимость этого обусловлена снижением прозрачности нижележащих отделов легочной паренхимы за счет гипостатического эффекта, который может имитировать начальные проявления фиброза. При повороте пациента на живот гипостатический эффект исчезает, в то время как фиброзные изменения не зависят от перемены положения тела.

Альтернативой мультисрезовой КТВР стал метод магнито - резонансной томографии (МРТ), который вошел в арсенал диагностики с 1983 года. При МРТ для получения диагностических изображений используется магнитное поле. Преимущество МРТ перед другими методами диагностики состояния бронхов и легких — отсутствие лучевой нагрузки и возможность проводить исследование так часто, как это потребуется, в отличие от рентгенографии и ее разновидности — компьютерной томографии. МРТ превосходит КТВР в отображении плеврального выпота. МРТ грудной клетки можно рекомендовать в качестве метода диагностики при подозрении на легочное поражение COVID-19 у детей и беременных для исключения воздействия ионизирующего излучения, а также при мониторинге состояния легочной ткани после перенесенной вирусной пневмонии, если пациент ранее был подвержен высокой лучевой нагрузке. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности МРТ в выявлении зон консолидации и «матового стекла», сопоставимой в целом с данными КТВР [34]. Метод может быть полезен для разграничения воспалительных и фиброзных изменений, оценки степени постпневмонического фиброза. В диагностике рака легких МРТ занимает особое место, за счет точности выявления новообразований и определения качества опухолей.

Диагностические ошибки во фтизиатрии

Туберкулез органов дыхания - одна из самых актуальных проблем здравоохранения. Диагностика и отличительное распознавание туберкулеза легких всегда являлись нелегкой задачей для врача тера-

певта и пульмонолога. Трудности обусловлены полиморфизмом клинической и рентгенологической картины заболевания, отсутствием, при определенных формах туберкулеза микобактерий туберкулеза (МБТ) в исследуемом материале. Высок процент поздней диагностики туберкулеза легких в лечебных учреждениях общей лечебной сети.

Общеизвестно, что на ранних стадиях развития туберкулез протекает практически бессимптомно. По мере прогрессирования процесса состояние больного ухудшается, однако специфическая симптоматика может не наблюдаться. В этих случаях только у около 20% больных туберкулезом легких заболевание диагностируют в первые 2–3 недели заболевания, а у остальных 80% – в сроки от 1 до 3 мес. Расхождение диагнозов по туберкулезу у умерших в нетуберкулезных больницах достигает 80% и более. Несмотря на успехи в борьбе с туберкулезом процент ошибочной диагностики при выявлении заболевания составляет от 30 до 56%. Чаще всего врачебные ошибки возникают на этапе обращения пациентов в общую лечебную сеть [1,45,56]. Столь высокая частота диагностических ошибок в основном связана с дефектами общетерапевтического обследования и наблюдения больных прежде всего на амбулаторно-полуклиническом этапе. Средняя продолжительность периода от момента обращения пациента к врачу и до постановки правильного диагноза составляет до 2 месяцев [51]. Длительные сроки диагностики обусловлены тем, что при первом обращении больному ставится диагноз ОРЗ, бронхит, пневмония. Он лечится продолжительное время, иногда 1 – 2 месяца без рентгенологического исследования и исследования мокроты. Часто больные отказываются от лучевого обследования из-за того, что оно является платным. Примерно в 50% случаев рентгенологическое обследование в поликлинике оказывается малоинформативным. Вместе с тем, существенную помощь в выявлении туберкулеза в условиях поликлиники или общесоматической больницы может оказать бактериологическое исследование мазка мокроты по Циль-Нельсену. Доказано, что отсутствие проведения бактериоскопического исследования мокроты у лиц, обратившихся в медицинские учреждения с симптомами бронхолегочного заболевания, является наиболее значимым и частым дефектом оказания медицинской помощи при выявлении туберкулеза [48].

Для правильного решения диагностических задач во фтизиатрических стационарах открывались отделения дифференциальной диагностики, разрабатывались технологии диагностики с использованием новых методов [25]. За последние годы произошло переоснащение отделений бактериологической и лучевой диагностики. Следует отметить по данным ряда исследований, проведенных в этот период, ошибочная диагностика туберкулеза при обращении пациентов в лечебные учреждения уменьшилась как в сторону гипо-, так и гипердиагностики 14 - 25% [14,18]. Продолжительность диагностического обследования на туберкулез в трудных ситуациях была определена инструкцией и тест-пробной терапией

длительностью до шести месяцев. Диагностические отделения появились не только в противотуберкулезных стационарах, но и в пульмонологических клиниках. Все это свидетельствует о реальных трудностях в установлении характера легочного заболевания и доказательстве туберкулеза [30,51]. По данным А.Г. Хоменко, особенно часты диагностические ошибки при абациллярных формах туберкулеза. Известно, что у больных активным туберкулезом органов дыхания микобактерии туберкулеза в мазках мокроты в первые 2–3 недели болезни нередко не обнаруживаются при отсутствии деструктивных изменений в легких, особенно у больных казеозной пневмонией [20,62]. Обнаружение туберкулезных бактерий в мокроте, экссудате, моче совершенно справедливо считают одним из веских аргументов, свидетельствующих о туберкулезной природе заболевания. Наоборот, отсутствие бактериовыделения далеко не всегда говорит против туберкулеза. Установлено, что нередко больные незаметно для себя заглатывают мокроту и выделяют только слюну из носоглотки или категорически утверждают, что у них мокрота не отделяется. Однако в промывных водах желудка удается выявить частички проглоченной мокроты и в них обнаружить туберкулезные микобактерии. Еще чаще туберкулезные микобактерии выявляются при исследовании промывных вод бронхов. Метод окраски мазков по Цилю-Нельсену при активных формах туберкулеза легких обладает чувствительностью 50%, специфичностью 80–85% [63,65].

Для повышения эффективности микроскопического выявления микобактерий туберкулеза используют ряд дополнительных методов. Наиболее распространенным из них является так называемый метод флотации, при котором гомогенизированную мокроту взбалтывают с толуолом, ксилолом или бензином, капли которых, всплывая, захватывают микобактерии. После отстаивания мокроты верхний слой пипеткой наносят на предметное стекло. Затем препарат фиксируют и окрашивают по Цилю-Нельсену. Существуют и другие методы накопления – электрофорез, люминесцентная микроскопия бактерий туберкулеза. Методы накопления (флотация) повышают выявляемость МБТ по сравнению с обычной микроскопией на 10% [26]. Метод посева на МБТ в сочетании с микроскопическим методом является «золотым стандартом» в диагностике туберкулеза, т.к. позволяет выделить возбудителя заболевания и определить, к какому типу микобактерий он относится. Большое значение данного метода заключается в том, что он позволяет определить чувствительность возбудителя заболевания к антибиотикам и химиопрепаратам. Однако он трудоемок и длителен, а в связи с тем, что МБТ являются в основном медленно растущими организмами и рост их колоний наблюдают в течение 2–3 месяцев, что ограничивает диагностические возможности клиницистов. Если МБТ выявляются лишь при 52–65% случаев активного туберкулеза легких, то в клинике внелегочного туберкулеза удельный вес их выявления еще меньше. Таким образом, использование традиционных методов не позволяет во всех случаях активного тубер-

кулезного воспаления выявить микобактерии туберкулеза из диагностического материала [30].

Исследование мокроты на МБТ – важный диагностический критерий на уровне поликлиник. Всем больным с острым воспалительным заболеванием легких при поступлении в общесоматический стационар необходимо проводить обязательное 3-х кратное исследование мокроты методом микроскопии по Цилю-Нельсену. При отрицательных данных микроскопии мокроты, при атипичной клинической картине и локализации специфического процесса рекомендуется использовать туберкулиновый тест. В сложных дифференциально-диагностических случаях необходимо проводить тест-терапию антибиотиками широкого спектра, при этом не рекомендуется до установления клинического диагноза применять противотуберкулезные антибиотики (рифампицин, микобутин, канамицин, стрептомицин, амикацин, капреомицин) [19]. В связи с тем, что традиционное бактериологическое исследование является довольно продолжительным, появилась необходимость в разработке методов быстрой диагностики. Значительные достижения были получены в результате молекулярно-генетических исследований. Разработка *радиометрической системы ВА-СТЕС 960* ознаменовала собой качественный прорыв в быстрой детекции микобактерий и определения их лекарственной чувствительности. Автоматизированные системы для ускоренной бактериологической диагностики возбудителя туберкулеза (ВАСТЕС MGIT-960), позволяют в 2,5 раза сократить время получения результатов исследований по сравнению с обычным посевом на плотные питательные среды. При положительных данных бактериоскопического исследования рост МБТ обнаруживали радиометрически на 7–10-й день и на 14–21-й дни, при отрицательных данных. К недостаткам этого метода, ограничивающим возможность его широкого применения, относятся: высокая себестоимость исследования; необходимость применения радиоактивных изотопов и специального радиометрического оборудования, сложность работы с изотопной технологией. В 1983 г. был открыт новый метод молекулярно-генетических исследований т.н. полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на выявление ДНК микобактерий в диагностическом материале. За изобретение метода Kary Mullis с соавторами (США) в 1993 г. присуждена Нобелевская премия. Аналитическая чувствительность метода очень высока и соответствует выявлению от 1 до 10 бактериальных клеток [9,46,65]. Принцип метода состоит в умножении *–(амплификации)* в 10^6 – 10^8 раз числа копий нуклеиновых кислот специфического фрагмента ДНК МБТ (*IS6110*). Этот фрагмент ДНК присутствует только у МБТ. Метод полимеразной цепной реакции – позволяет определить наличие ДНК микобактерий в различных биологических жидкостях. Однако, для скрининга на туберкулез ПЦР не оправдывает себя. Метод – дорог, характеризуется большим количеством ложноположительных результатов. Значение ПЦР как чувствительного метода значимо для внелегоч-

ных форм, поскольку именно при этих формах клинико-рентгенологические методы и традиционные бактериологические методы определения микобактерий туберкулёза в диагностических материалах малоэффективны. Сегодня для выбора правильной схемы лечения необходимо не только обнаружить возбудителя заболевания, но и определить его чувствительность к АБП. Известно, что наличие лекарственной устойчивости (ЛУ) приводит к более обширному склерозированию легочной ткани и замедлению процессов заживления [5,29]. За последние годы ученые освоили чтение генетической информации. Исследование МБТ на молекулярном уровне позволило раскрыть некоторые механизмы развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Установлено, что резистентность обусловлена хромосомными мутациями. Лекарственная устойчивость развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в генах МБТ. В результате разработки технологии биологических микрочипов было достигнуто определение лекарственной чувствительности. В Советском Союзе эти работы были инициированы и проводились под руководством академика А.Д. Мирзабекова - директора Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН и заведующего лабораторией биочипов [39]. Диагностика с помощью биологического микрочипирования позволяет обнаруживать устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза менее, чем за сутки. На сегодня мы имеем тест-систему «ТБ-Биочип» для определения точного типа мутаций, приводящих к развитию устойчивости возбудителя туберкулеза к таким противотуберкулезным препаратам как рифампицин, изониазид, фторхинолоны. Использование тест-системы «ТБ-БИОЧИП» позволяет сократить сроки определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и своевременно назначить адекватную химиотерапию, в результате которой достигается повышение ее результативности по всем клиническим критериям [29]. Таким образом, создана уникальная методика для определения лекарственной чувствительности МБТ, что позволяет, после поступления больного туберкулезом в клинику, немедленно начать направленную противотуберкулезную терапию и уменьшить риск внутрибольничного заражения туберкулезом. Эта же тест-система может быть использована для контроля эффективности применяемой терапии и своевременного обнаружения у пациента лекарственно устойчивых МБТ. Методика биочипирования не только быстрее, но и значительно дешевле таких дорогих и сложных методик, как, к примеру, полимеразная цепная реакция.

Диагностика и особенности врачебных ошибок при пневмонии

Диагностика пневмоний остается в настоящее время несовершенной, прежде всего в системе первичного звена, при первом контакте врача с больным. По мнению академика РАН проф. А.Г. Чучалина, ошибки при диагностике пневмоний с другими воспалительными заболеваниями легких составляют более 30% случаев [2,66].

Известный афоризм «много слышно, но мало видно», уже следует принимать с большими оговорками, так как острые пневмонии в современных условиях нередко тоже протекают со слабо выраженными физикальными явлениями или при их отсутствии. Высокий процент отсутствия правильной диагностики при пневмониях вызывает тревогу. Эти цифры говорят о все еще большом количестве случаев неправильной диагностики легочных осложнений в стационарах общего профиля. Ошибки диагностики внебольничных пневмоний (ВП) связаны с отсутствием в начальном периоде заболевания типичных симптомов и объективных признаков у значительного количества пациентов, а также с отсутствием либо несвоевременным проведением рентгенологического обследования лёгких. Однако основным источником ошибок в диагностике ВП является недостаточная компетентность врача, которая сказывается в несовершенстве умения и навыков выявления клинических признаков (перкуторных, аускультативных) легочного инфильтрата, неправильной трактовке выявленных симптомов, затянувшимся обследованием больного [2,4,54]. Причины поздней или ошибочной диагностики ВП можно условно разделить на объективные и субъективные. Так, одной из причин может быть несвоевременное обращение больного к врачу в силу различных причин. С другой стороны, у ряда больных может отмечаться более медленное разрешение клинических симптомов ВП с отсроченным достижением показателей клинической стабильности. Это может сопровождаться отсутствием рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких в течение 4 недель или их прогрессированием (медленно разрешающаяся пневмония) [2,53]. Такие ситуации нередко встречаются у лиц пожилого и старческого возраста, а также у больных, страдающих различными хроническими заболеваниями. Пневмония у пациентов старше 60 - 65 лет отличается незначительной выраженностью клинической симптоматики (в т.ч. менее выражена температурная реакция в ответ на инфекцию) [16,17]. Чаще в дебюте заболевания отсутствуют характерные (классические) признаки и симптомы: лихорадка (примерно у 25% пациентов), кашель, продукция мокроты, лейкоцитоз, одышка, ознобы, влажные хрипы и боли в грудной клетке. Диагностика у данной категории пациентов основывается на умении врача своевременно выявлять и правильно трактовать ряд признаков, являющихся так называемый «золотой стандарт» диагностики ВП - кашель, лихорадка (свыше 3 суток), клинические и рентгенологические признаки легочного инфильтрата, лейкоцитоз [8,44]. У пациентов с медленно разрешающейся ВП, помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения, большое значение приобретает дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской пневмонии. Не последнюю роль в этих ошибках играет туберкулез легких. Так, в исследованиях О.Н. Дейкиной [19] у больных туберкулезом легких, поступивших в общесоматический стационар с направительным диагнозом «пневмония», при микроскопии мокроты МБТ были обнаружены в 26,7% случаев, а при обследовании этих же больных в противотуберкулезном ста-

ционаре этот процент увеличился до 70%. Существенных различий в проявлениях интоксикационного и бронхопульмонального синдрома у больных ВП и инфильтративным туберкулезом легких не отмечено. Поэтому изучение особенностей клинических проявлений и характера течения пневмонии и туберкулеза легких для целей дифференциальной диагностики является актуальной задачей пульмонологии и фтизиатрии. Для туберкулеза легких характерна более длительная по времени продолжительность симптомов (недели и месяцы), незначительный лейкоцитоз в сочетании с лимфопенией, низкие концентрации биомаркеров воспаления, чаще встречается инфильтрация верхних долей легких. На фоне адекватной терапии при туберкулезе легких не происходит быстрого регресса клинических симптомов. В последнее время все чаще врачам терапевтических стационаров приходится сталкиваться с различными формами туберкулеза органов дыхания, протекающими атипично, без бактериовыделения. Настороженность в отношении туберкулеза, тщательный клинико-anamnestический анализ, повторные лабораторные и инструментальные исследования для подтверждения специфической этиологии процесса позволяют своевременно диагностировать туберкулез и направить больного в противотуберкулезный стационар для проведения специфической терапии. С другой стороны, всегда нужно помнить о возможности и необходимости проведения в определенных случаях пробной противотуберкулезной терапии. Причины обнаружения туберкулезных микобактерий у не болеющих туберкулезом лиц различны. Нужно помнить, что далеко не все инфицированные туберкулезом люди относятся к числу болеющих туберкулезом. Первичное инфицирование, как правило, заканчивается полным клиническим выздоровлением, хотя следы инфицирования в виде заглохших туберкулезных очагов и остаются на всю жизнь. Всем известно, что эти заглохшие очаги являются хранилищем ничем не проявляющегося возбудителя, который, однако, оказывается вполне жизнеспособным и не лишенным вирулентности. В отдельных случаях эти очаги могут разрушаться. Одной из причин, влекущей за собой деструкцию такого заглохшего очага, является острая пневмония (крупозная, гриппозная или иной этиологии). В результате у больного острой пневмонией на фоне повышенной температуры в мокроте могут появиться микобактерии туберкулеза. Иногда этот момент приобретает роковое значение и служит источником обсеменения и превращения неспецифической пневмонии в ту или иную форму легочного туберкулеза. Однако, не менее часто это выливается в форму кратковременного бацилловыделения, причем секвестрация туберкулезного очага происходит без обсеменения легкого. Нередко одновременно с бацилловыделением можно обнаружить крошки извести, полностью или частично обызвествленные эластические волокна, кристаллы холестерина, свидетельствующие о том, что бацилловыделение явилось результатом разрушения обызвествленного очага (тетрада Эрлиха); иногда же обнаруживаются только одни микобактерии. Данная находка, конечно, сразу побуждает лечащего врача расценивать заболевание как острую форму туберкулеза пневмонического типа, и только дальнейшее течение болезни,

отсутствие в легких характерных очаговых образований и разрешение очага пневмонией выводят врача из этого заблуждения. Таким образом, истинная природа данного кратковременного бацилловыделения выявляется только в результате внимательного наблюдения за дальнейшим течением пневмонии. Нельзя считать ошибкой применение в этих случаях антибактериальной терапии. Наоборот, установив распад или секвестрацию туберкулезного очага, следует назначить это лечение, учитывая, что угроза развития активного туберкулеза достаточно велика. Распознать же начало туберкулезной вспышки на фоне не закончившейся острой неспецифической пневмонии почти невозможно.

Диагностические ошибки при онкозаболеваниях легких

Современная онкология - область медицины, где для постановки точного диагноза требуется новейшее оборудование для медицинской визуализации и высокая квалификация врачей. Невыполнение этих условий в общей лечебной сети - одна из причин ошибочных диагнозов [28]. Особое значение в онкологической практике имеет применение методик дифференциальной диагностики, так как различные виды рака предполагают соответствующие диагностические и лечебные подходы. Ошибки при диагностике онкозаболеваний, по данным независимых экспертов, отмечаются почти в 40% случаев [61]. Среди причин поздней диагностики рака легкого следует указать на недостаточное знакомство врачей участковых служб, порой специализированных стационаров, с разнообразием клинической картины заболевания и с методами ранней его диагностики. Нередко запоздалая диагностика связана с отсутствием должной онкологической настороженности у врача. В клинической практике не столь часто, но всё же приходится проводить дифференциальную диагностику периферического рака лёгких и очаговой пневмонии. Установлено, что дифференциальная диагностика периферического рака лёгкого в большинстве случаев требует применения инструментальных исследований, так как симптоматика проявляется не сразу и достаточно размыта [61]. Бессимптомные опухоли органов дыхания в 85-90% процентов случаев обнаруживаются случайно. Периферический рак легкого (ПР) при небольшом размере опухоли, при отсутствии метастазирования в другие органы, не дает существенных изменений общеклинических лабораторных показателей, длительно не вызывает респираторных симптомов и является случайно при рентгенографии грудной клетки, выполненной по какой-то другой причине или при проведении флюорографии [43]. Клиническая симптоматика возникает лишь при распространении опухоли на соседние структуры и грудную стенку. В случаях, когда периферический рак подвергается распаду, могут развиваться признаки интоксикации. Для воспалительного процесса лёгочной ткани инфекционного генеза характерно, что пневмония чаще встречается у пациентов моложе 50 лет (хотя может возникнуть в любом возрасте). Начало болезни в большинстве случаев острое, с фебриль-

ной температурой. Одышка может отсутствовать, но при обширных поражениях лёгочной ткани появляется почти всегда (при онкологии лишь в далеко запущенных случаях). Боли могут возникать при вовлечении плевры. При применении физикальных методов диагностики отмечают выраженные изменения. Особенно изменяется дыхание, сначала оно жёсткое, затем появляются сухие и влажные хрипы. При проведении общего анализа крови можно выявить характерные признаки воспаления (рак в данном случае может характеризоваться ускоренной СОЭ при нормальном содержании лейкоцитов). Схожесть симптоматики характерна для инфильтративного туберкулёза и периферического рака. По статистическим данным гипердиагностика инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с онкологическими заболеваниями органов дыхания составила от 14 до 39%, что приводит к длительному наблюдению больных раком легкого во фтизиатрических учреждениях с применением противотуберкулезной терапии, что служит причиной задержки в лечении [3]. Одним из главных методов, используемых при дифференциации рака лёгких и других лёгочных заболеваний (и болезней органов грудной клетки вообще), является проведение лучевой диагностики. На рентгенологическом снимке видны очаги воспаления гомогенной плотности, чаще — в нижних долях, с расплывчатыми границами, с усилением легочного рисунка и увеличением корней лёгкого. На начальных стадиях, когда опухоль склонна к инфильтративному росту, она может иметь вид небольшого неоднородного очага уплотнения неправильной или звездчатой формы, с нечеткими контурами. Позднее, когда размеры опухоли превышают 2,5 см диаметром, ее контуры становятся бугристыми и более четкими. Если опухоль мультицентрична, то может приобретать вид конгломерата из сливающихся очагов уплотнения. Одновременно с ростом опухоли в ней развиваются некробиотические процессы, которые стимулируют реактивную и стромогенную реакцию соединительной ткани. Вследствие этого в зоне опухоли формируется нечто подобное звездчатому рубцу. Впоследствии в результате ракового лимфангита, а также в результате сморщивания опухоли появляется характерный симптом «лучистости» в виде веерообразно расходящихся от центра по периферии опухоли, так называемая «гопа maligna» («злокачественная корона»). Симптом имеет большое значение в диагностике и наблюдается примерно в 2/3 случаев периферического рака. Таким образом, для периферического рака наиболее информативны лучистость затемнения, его бугристость, неоднородная структура и наличие плеврального выпота. Периферическую форму РЛ рентгенологически также приходится дифференцировать с туберкулезом легких. Туберкулема и рак на ранних стадиях развития обычно протекают без видимых клинических симптомов, а при появлении симптоматики они, как правило, не имеют особенностей, характерных только для одного из этих заболеваний. При физикальном исследовании обычно не находят дифференциально-диагностических отличий, осо-

бенно при малых размерах изменений в легком. Диагноз туберкулемы, образовавшейся у больного туберкулезом в период наблюдения и специального лечения, обычно не вызывает затруднений. Трудности в дифференциальной диагностике туберкулемы и рака возникают при единичной опухоли в легком. Клиническое обследование в этом случае не выявляет никаких особенностей, характерных для того или иного процесса. В этом случае большое диагностическое значение имеет рентгенологическое исследование. Тень раковой опухоли более интенсивна, очертания ее менее резкие, волнистые, бугристые, тяжистые. Основным акцент в дифференциальной диагностике в данном случае делается на выявление туберкулезного фона: у большинства больных с туберкулемами выявляются туберкулезные изменения в окружающей легочной ткани (пневмосклероз, кальцинированные включения) или в другом легком. В корне легкого у больного с туберкулезом могут быть выявлены кальцинированные лимфоузлы [47]. Бронхоскопия при дифференциальной диагностике туберкулемы и периферического РЛ малоинформативна, особенно при небольших размерах образования. В этих случаях верификацию диагноза рака легкого связывают только с положительными результатами цитологических исследований. Без данных цитологии точность выставленного диагноза рака легкого по другим признакам всякий раз должна подвергаться сомнению. Определяющими в диагностике и выборе тактики лечения у пациентов с туберкулезом и РЛ являются молекулярно-генетические, бактериологические, а также гистологические исследования биопсийного материала, полученного в ходе проведения бронхоскопии. При получении бронхоальвеолярного лаважа проводится определение эндостограммы, микробиологические и молекулярно-генетические исследования на МБТ. Центральный рак лёгких чаще выявляется по обращению. Опухоль развивается в крупных бронхах и может расти как в сторону просвета (тогда он называется эндобронхиальным), или кнаружи от него (перибронхиальный). Характеризуется выраженными клиническими проявлениями. Вначале появляется мучительный сухой кашель, особенно усиливающийся по ночам. Затем постепенно нарастает образование слизистой и слизисто-гнойной мокроты, одышка. У половины пациентов уже в ранней стадии возникает кровохарканье. Типичны боли в области грудной клетки. Дискомфорт и боли в груди без четкой локализации, по данным разных авторов, встречаются у 50-80% больных с центральной локализацией РЛ [6,7]. При рентгенографии можно различить округлую тень узла с характерной «дорожкой» к корню, ателектаз и усиление легочного рисунка в области поражения. При ателектазе (который часто встречается при центральной форме рака) выявляется культя бронха, на фоне затемнения не видно светлых полосок бронхиального дерева (в отличие от туберкулёза). Детальное изучение особенностей опухолей легких, а также понимание гистопатологического фона их развития имеет важное значение в постановке правильного диагноза. Сходство картины центрального

рака и некоторых форм туберкулеза может быть обусловлено развитием бронхостеноза и, как следствие, гиповентиляции, что приводит к сгущению сосудисто-бронхиального рисунка в участках с сохранившейся воздушностью, вдобавок ко всему опухоль распространяется в перибронхиальной и периваскулярной интерстициальной ткани, что увеличивает количество линейных теней на единицу площади рентгенограммы. Для метатуберкулезного пневмосклероза характерны хаотичность направления тяжистых тенеобразований, их полиморфизм и преобладание на периферии; при раке, наоборот, они нарастают к корню легкого [36]. Почти в половине случаев рак лёгких сопровождается как острой, так и хронической пневмонией онкологического генеза, которая маскирует проявления возникшего опухолевого процесса и вызывает неправильную интерпретацию данных лучевой диагностики. Если пневмония исключена, обычно необходимо выполнить дифференциальную диагностику между раком лёгких и туберкулёзом. Существует много общего между этими заболеваниями: они имеют высокую распространенность, поражают паренхиму легких, часто характерно малосимптомное, стертое течение в дебюте заболевания. Тщательно собранный анамнез и осмотр имеют большое значение на начальном этапе диагностического пути. В тех случаях, когда туберкулез не подтверждается микробиологическими методами, диагностика туберкулеза основывается на сопоставлении клинико-рентгенологических проявлений заболевания, что может служить причиной как гипо-, так и гипердиагностики. Кашель при туберкулезе чаще не выражен, сухой либо малопродуктивный, присутствует в виде покашливания. Кровохарканье у лиц молодого возраста бывает первым признаком болезни, появляется, как правило, при осложнениях хронического легочного процесса. Боли в грудной клетке и одышка появляются при обширных легочных процессах, экссудативных плевритах и осложнениях туберкулеза [41,42]. Симптомы интоксикации проявляются в виде повышенной утомляемости, общей слабости, ночной или предутренней «холодной» потливости верхних отделов грудной клетки, потери аппетита, похудения. Эти симптомы могут быть выражены по-разному и встречаться в разных сочетаниях. Несмотря на возможность современных методов диагностики заболеваний легких, все же нельзя пренебрегать данными анамнеза и физикального осмотра пациента, которые в ряде случаев могут привести дополнительные данные в пользу того или иного заболевания, выделить группы риска. При сборе анамнеза жизни важно учитывать сведения о легочных и иммунных болезнях у родственников пациента, материально-бытовые условия, характер работы, наличие профессиональных вредностей. Традиционная рентгенография дает недостаточно диагностической информации. Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики увеличивает вероятность выявления заболеваний на ранних стадиях. Цифровые рентгеновские аппараты нового поколения с высоким пространственным раз-

решением позволяют не только выявлять, но и в ряде случаев диагностировать патологию на ранних этапах ее развития. Высокотехнологичные методы, такие как цифровая линейная томография (томосинтез), мультиспиральная КТ, МРТ, ультразвуковая томография и радионуклидная диагностика, играют важную роль в уточняющей диагностике [27]. Рекомендуется шире использовать в повседневной врачебной практике возможности иммуноферментного, радиоиммунного методов анализа по выявлению белков - маркеров опухолей в тех или иных биосубстратах больных, страдающих заболеваниями легких, при подозрении на рак.

Неблагоприятные исходы в медицинской практике и их правовой характер

В сложной профессиональной деятельности медицинских работников случаи неблагоприятного исхода лечебного вмешательства могут быть обусловлены случайным стечением обстоятельств, которые невозможно было предвидеть и предотвратить (анафилактический или рефлекторный шок, наркозная смерть и др.). С точки зрения пациентов и их родственников, неблагоприятным исходом считается смерть, угроза смерти (опасное для жизни состояние), значительная временная или стойкая утрата общей и/или профессиональной трудоспособности. Вопрос квалификации врачебной ошибки представляется чрезвычайно важным поскольку от конкретного отношения к данной категории зависит решение вопроса об ответственности медицинского работника, допустившего такую ошибку. Ошибки в профессиональной деятельности не считаются преступлениями до тех пор, пока в них не будут обнаружены элементы небрежности и халатности, то есть пока не будет установлена неосторожная вина в юридическом понимании этого вопроса [12,52,55]. Под врачебной ошибкой обычно понимается явление, более близкое к халатности, к ненадлежащему исполнению своих обязанностей врачом, что в итоге привело к негативным последствиям для здоровья или жизни пациента. Отличие халатности от врачебной ошибки, заключается в осознании совершаемого действия. Если ошибка – это случайность, непреднамеренное нанесение вреда, то халатность – это сознательное действие или бездействие. И наказание за халатность предусмотрено именно потому, что врач понимает, что поступает неправильно, и это может нанести ущерб здоровью пациента. Как правило, именно халатное отношение (небрежность, самонадеянность) к своим профессиональным и должностным обязанностям, повлекшее за собой серьезные последствия, служит основанием для гражданского иска или возбуждения уголовного дела. Таким образом, юридически наиболее ответственным моментом является дифференциация ошибки от халатности, элементарного невежества (отсутствие знаний, безграмотность), преступления [4,38]. В уголовном кодексе РФ от 24 мая 1996 года наиболее близкие статьи, касающиеся медицинской деятельности, когда речь идёт о врачебной ошибке [58], — это статья 109 (причинение смерти по неосторожности), статья 118 (причинение

тяжкого или средней тяжести вреда здоровью по неосторожности), а также статья 124 (неоказание помощи больному). Во многих странах медицинские работники стремятся скрыть сведения о своих ошибках. Это происходит прежде всего потому, что традиционно подобная информация используется для наказания [37]. Такая тактика приводит к бездействию медиков или неполноценному оказанию помощи из-за опасения сделать ошибку. Бездействие является причиной жалоб и возбуждения судебных дел против врачей гораздо чаще, чем те или иные действия [67]. История медицины – не лишена трагических провалов. Врач известного певца Майкла Джексона, прописал своему клиенту ошибочную дозу лекарства. Эта доза спровоцировала смерть Джексона, а врач был признан виновным и приговорен к четырем годам тюремного заключения. Причины совершения медицинских ошибок скрываются не только в личности самого врача, но и в других, не зависящих от его воли и желании обстоятельствах. В 1930 году разразилась Любекская трагедия (Германия), когда в результате ошибки при проведении противотуберкулезной вакцинации БЦЖ были заражены дети вирусным штаммом [24]. Такую прививку сделали 252 малышам, у большинства из которых через несколько недель начался туберкулез. В первый год погибло 72 ребенка (28,5%). Однако 135 детей (49,8%) выздоровели, а 44 (17,5%) не заболели вовсе. А. Кальметт-Тобер – один из создателей вакцины и врачи любекской больницы предстали перед судом. Благодаря заступничеству ученых из Института им. Р. Коха, А. Кальметт-Тобер оправдали, врачей же признали виновными и приговорили к тюремному заключению. Вакцина Кальметта – Герена – БЦЖ – и сегодня жизненно необходима новорожденным. Каждый родитель должен понимать, что БЦЖ – это вакцина, которая гарантирует ребёнку активную профилактику туберкулеза. Как информирует сейчас Всемирная организация здравоохранения официальная причина трагедии в том, что вакцину хранили в автоклаве вместе с живым вирусом. Несомненно, под видом врачебной ошибки имело место преступление.

К числу социальных последствий преступности относится ущерб, причиняемый государству, обществу и личности в связи с необходимостью осуществления затрат на предпринимаемые разнообразные меры, направленные на устранение наступивших негативных последствий. Искусственно созданная вспышка туберкулеза среди новорожденных города Любека стала причиной грандиозного скандала. Власти Германии запретили БЦЖ. Несмотря на большие репутационные потери,

в 1940-х годах после серии исследований об эффективности БЦЖ (а тогда туберкулез еще не лечили антибиотиками), многие страны начали вводить массовую вакцинацию новорожденных. В Германии использование вакцины от туберкулеза вернуло в медицинскую практику после 1945 года, а в странах Европы – только в середине 50-х годов. Ошибки, халатность медицинского персонала, наносят непоправимый вред не только здоровью пациентов, но и обществу в целом, являются необходимым условием возникновения ответственности.

Заключение

На фоне совершенствования медицинских знаний, оказания высокотехнологичной медицинской помощи количество профессиональных нарушений резко уменьшается. В Указе Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» [59] в качестве приоритетных направлений развития среди прочих указаны: разработка и внедрение новых медицинских и информационных технологий в здравоохранение, развитие системы управления качеством медицинской помощи и цифровизация. Они же названы и в перечне ключевых направлений деятельности Минздрава РФ. Успехи точных наук, высокая техническая оснащенность лечебных учреждений облегчают диагностический процесс.

В условиях научно-технической революции особое значение приобретает воспитание широко мыслящего, всесторонне образованного специалиста, способного разумно, рационально использовать все возрастающие возможности медицины, со знанием правовых основ для защиты профессиональной чести, достоинства, репутации и доброго имени медицинского работника.

Работа представляет интерес для врачей различных специальностей и в первую очередь для начинающих врачей – интернов, клинических ординаторов. Применение новых инновационных технологий в процессе обучения приводит к значительному повышению квалификации и уверенности в собственных силах. Накопленный опыт внедрения отдельных инновационных технологий позволяет усилить практическую составляющую обучения, заставляет больше внимания уделять юридической ответственности и контролю за эффективностью лечения. Заслуживают внимания слова Гиппократов: «если мы будем требовательны к себе, то не только успех, но и ошибка станет источником знания».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышников Л.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: Клинические рекомендации. М., 2021. 40 с.
2. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония // РМЖ (Русский Медицинский Журнал). 2001. Т.9, № 5. С. 177-181.
3. Белова О.С., Комаров И.Г. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор // Современная Онкология. 2018. Т.20, № 3. С. 56-61.
4. Бобров О.Е. Врачебная ошибка или профессиональное невежество? Мифы, иллюзии, реальность // Лекарь. 2008. № 1-2. С. 6-12.
5. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зиминова В.Н., Черноусова Л.Н. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 10. С. 28-33.
6. Власов П.В., Гуревич Л.А., Федченко Г.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика центрального рака верхушечного и верхнезаднего сегментов верхних долей легких // Вестник рентгенологии и радиологии. 1982. № 1. С. 7-13.

7. Власов В.П. Рентгенодиагностика рака легкого // Медицинская визуализация. 2005. № 2. С. 49-55.
8. Воронина Г.А. Эффективность химиотерапии больных остро прогрессирующими формами туберкулеза легких: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 152 с.
9. Волков А.Н., Начева Л.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Ч. I: теоретические основы ПЦР-диагностики // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т.5, № 4. С. 133-140. 2020; 5(4): 133-140.
10. Войно-Ясенецкий М.В., Жаботинский Ю.М. Источники ошибок при морфологических исследованиях. Л.: Медицина, 1970. 318 с.
11. Гринь Е.Н. Роль проверочной флюорографии в выявлении туберкулеза легких // Вестник клинической больницы № 51. 2016. Т.5, № 7-2. С. 30-34.
12. Григорян К.В. Криминологическое понятие медицинской ошибки // Ж. Научный портал МВД России. 2011. № 4. С. 56-59.
13. Головин Д.И. О подготовке и проведении клинико-анатомических конференций. Кишинев: Гос. Изд. Молдавии, 1955. С. 31.
14. Голышевская В.И., Пузанов В.А. и др. Достижения и перспективы микробиологической диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 2001. № 7. С. 55-59.
15. Давыдовский И.В. Опыт сличения клинических и патологоанатомических диагнозов // И.В. Давыдовский // Клиническая медицина. 1928. № 1. С. 2-19.
16. Давыдовский И.В., Пермяков Н.К., Авдеев М.И. Врачебные ошибки Т.4. // БМЭ / Под ред. Петровского Б.В. М., 1976. С. 1037.
17. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Карнаушкина М.А. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра // Consilium Medicum. 2019. Т.21, № 3. С. 9-14.
18. Дорожкова И.Р., Макарова М.В., Фрейман Г.Е. Ускоренный скрининг туберкулеза и микобактериозов в централизованной микробиологической лаборатории мегаполиса // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 4. С. 131.
19. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю., Демикова О.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. Т.84, № 1. С. 39-42.
20. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Казеозная пневмония: Руководство для врачей. М., 2005. С. 204.
21. Зарецкий М.М. Врачебная ошибка неизбежна или нет? // Therapia. 2009. Т.33, № 1. С. 63-66.
22. Ионьчева Н. Какие ошибки допускают врачи при постановке диагнозов // Вести, 28 января 2015.
23. Кассирский И.А. О врачевании. Проблемы и раздумья. М., 1970. 271 с.
24. Кайфова А.А., Мамедов М.К. К 100-летию применения противотуберкулезной вакцины БЦЖ: Живая вакцина, как важнейшее средство борьбы с туберкулезом // Биомедицина (Баку). 2021. Т.1, № 2. С. 24-28.
25. Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице // Пульмонология. 2000. № 1. С. 35-41.
26. Козулицына Т.И. Микробиологические исследования // Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей. М., 1981. С. 136-149.
27. Комаров И.Г. Видеохирургия в онкологии // Проблемы клинической медицины. 2008. № 5-6. С. 26-29.
28. Костилин К.А. Оценка эффективности современных методов первичной и уточняющей диагностики рака легкого: Дис. ... канд. мед. наук. 14.01.12. 2014.
29. Кричевская Н.А. Роль молекулярно-генетических методов исследования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в лечении больных деструктивным специфическим процессом легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2.
30. Красноборова С.Ю. Трудности и причины ошибок в диагностике туберкулеза легких зональной (долевой) протяженности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.26. 2004.
31. Кучеренко В.З. Безопасность — важнейший критерий качества медицинской помощи // Вестник Ивановской медицинской академии. 2006. Т.11, № 1-2. С. 7-11.
32. Тюлькова Т.Е., Луговкина Т.К., Кутузова Д.М., Хабибуллина Н.Ф. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, № 7. С. 387-392.
33. Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинский М.Е. Ошибки в лекарственной терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. № 4. С. 41-44.
34. Лесняк В.В., Журавлёва В.А., Аверьянов А.В. Возможности магнито-резонансной томографии в диагностике поражений легких при магнито-резонансной томографии — COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т.11, № 2. С. 51-59. 2020;11;2:51-59.
35. Лекманов А.У. Врачебная ошибка и наше к ней отношение: комментарий к статье «Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т.12, № 4. С. 49-50. 2015;12;4:49-50.
36. Лукьяненко Н.Я., Шойхет Я.Н. Сравнительные аспекты врачебных ошибок в диагностике больных с пневмониями и центральным раком легкого // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 4. С. 4.
37. Магомедов Р.М., Шевченко С.В., Гасангусейнова П.А. Врачебная ошибка: проблемы юридического определения // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6.
38. Махамбетчин М.М. Врачебные ошибки: причины, анализ и предупреждение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 240 с.
39. Мирзабеков А.Д. Биочипы: от академических изысканий к молекулярной медицине // Молекулярная биология. 2007. Т.41, № 5. С. 755-756.
40. Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Кукарская Е.Ю., Галиева Г.Д. Медицинские ошибки при оказании акушерско-гинекологической помощи // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5.
41. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение // Проблемы туберкулеза. 2001. № 3. С. 22-29.
42. Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Назарова Н.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Консилиум медиком. 2004. Т.6, № 4. С. 232.
43. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Д. Статистика рака легкого. Заболеваемость, смертность, выживаемость // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3-7.
44. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии // РМЖ (Русский Медицинский Журнал). 1999. Т.7, № 17. С. 825-828.
45. Некрасов Е.В., Филинко О.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В., Анастасов О.В. Особенности преподавания фтизиатрии на примере разбора врачебных ошибок // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т.4, № 2. С. 111-113.
46. Пospelова С.В., Кузнецова М.В. Полимеразная цепная реакция: Методические рекомендации. Пермь, 2007. 35 с.
47. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. М: Издательство «Медицина», 2004. С. 264-269.
48. Печерей И.О. Экспертная оценка диагностических и лечебных мероприятий при выявлении туберкулеза легких: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 2007. С. 128.
49. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний легких. М., 1954. 376 с.
50. Рудинов В.А. Повышение безопасности пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии: Комментарий к статье «Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т.12, № 4. С. 51-52.
51. Соколов В.А., Карташов В.М., Межебовский В.Р. и др. О роли диагностических отделений противотуберкулезных диспансеров в современных условиях // X Всесоюзный съезд фтизиатров: Тез. докл. М., 1986. С. 360-361.
52. Солодун Ю.В., Злобина О.Ю. Роль специалиста в области судебной медицины в получении доказательств о насильственных преступлениях (исторический аспект) // Вестник судебной медицины. — Новосибирск. 2019. № 1. С. 38-40.
53. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония. Т.1 // Респираторная медицина / Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 474-509.
54. Султанов И.Я. Ошибки диагностики в клинике внутренних болезней: Дис. канд. мед. наук. М., 1994.
55. Сумин С.А. Юридические последствия неблагоприятного исхода лечения // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 1. С. 4-8.
56. Терешин В.С. К вопросу о диагностике туберкулеза в общей лечебной сети // Проблемы туберкулеза. 2003. № 5. С. 23-26.
57. Трубников Г.А. Рак легкого. Основы клинической пульмонологии. 1998. С. 154-165.
58. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. С. 168-276.
59. Уголовный кодекс РФ от 24 мая 1996 года.
60. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254.
61. Федосеев Г.Б. Врачебные ошибки: характер, причины, последствия, пути предупреждения // Терапия. 2018. № 5. С. 109-115.
62. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. М.: Медицина, 1994. 450 с.
63. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 493 с.
64. Худушина Т.А., Маслакова М.Г. Характеристика туберкулезного процесса у вновь выявленных больных из различных социальных

- групп в зависимости от методов выявления заболевания // Проблемы туберкулеза. 1998. № 1. С. 12-14.
64. Черняев А.Л., Михалева Л.М., Никонова Е.В. Ошибки диагностики патологии легких по данным аутопсии // Пульмонология. 1996. № 2. С. 75-78.
65. Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В., Голышевская В.И. Роль ПЦР-анализа в комплексных бактериологических анализах во фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. 2001. № 3. С. 58-60.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. Vyavleniye i Diagnostika Tuberkuleza u Detey. Postupayushchikh i Obuchayushchikhsya v Obrazovatelnykh Organizatsiyakh = Detection and Diagnosis of Tuberculosis in Children Entering and Studying in Educational Institutions. Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2021. 40 p. (In Russ.).
2. Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Severe Community-Acquired Pneumonia. RMZH (Russkiy Meditsinskiy Zhurnal). 2001;9;5:177-181 (In Russ.).
3. Belova O.S., Komarov I.G. Differential Diagnosis of Lung Cancer and Tuberculosis: Review. Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology. 2018;20;3:56-61 (In Russ.).
4. Bobrov O.Ye. Medical Error or Professional Ignorance? Myths, Illusions, Reality. Lekar. 2008;1-2:6-12 (In Russ.).
5. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Bagdasaryan T.R., Zimina V.N., Chernousova L.N. Dependence of the Results of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis on the Spectrum of Drug Resistance of the Pathogen. Tuberkulez i Bolezni Legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases. 2011;10:28-33 (In Russ.).
6. Vlasov P.V., Gurevich L.A., Fedchenko G.G. Clinical and Radiological Diagnosis of Central Cancer of the Apical and Upper Posterior Segments of the Upper Lobes of the Lungs. Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 1982;1:7-13 (In Russ.).
7. Vlasov P.V. X-Ray Diagnosis of Lung Cancer. Meditsinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization 2005;2:49-55 (In Russ.).
8. Voronina G.A. The Effectiveness of Chemotherapy in Patients with Acutely Progressive Forms of Pulmonary Tuberculosis. Diss. Candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 1999. 152 c. (In Russ.).
9. Volkov A.N., Nacheva L.V. Molecular Genetic Techniques in Current Biomedical Research. Part I: Theoretical Basis of PCR – Diagnostics. Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina = Fundamental and Clinical Medicine. 2020;5;4:133-140 (In Russ.).
10. Voyno-Yasenetskiy M.V., Zhabotinskiy Yu.M. Istochniki Oshibok pri Morfologicheskikh Issledovaniyakh = Sources of Errors in Morphological Studies. Leningrad, Meditsina Publ., 1970. 318 p. (In Russ.).
11. Grin E.N. The Role of Screening Fluorography in the Detection of Pulmonary Tuberculosis. Vestnik Klinicheskoy Bolnitsy No. 51. 2016;5;7-2:30-34 (In Russ.).
12. Grigoryan K.V. Criminological Concept of Medical Error. Nauchnyy Portal MVD Rossii = Scientific Portal of the Russia Ministry of the Interior. 2011;4:56-59 (In Russ.).
13. Golovin D.I. O Podgotovke i Provedenii Kliniko-Anatomicheskikh Konferentsiy = On the Preparation and Holding of Clinical and Anatomical Conferences. Kishinev Publ., 1955. P. 31 (In Russ.).
14. Golyshvskaya V.I., Puzanov V.A., et al. Achievements and prospects of microbiological diagnostics of tuberculosis. Problemy Tuberkuleza. 2001;7:55-59 (In Russ.).
15. Davydovskiy I.V. Experience in Comparing Clinical and Pathoanatomical Diagnoses. Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine. 1928;1:2-19 (In Russ.).
16. Davydovskiy I.V., Permyakov N.K., Avdeyev M.I. Medical Errors T.4. Bolshaya Meditsinskaya Entsiklopediya = Big Medical Encyclopedia. Ed. Petrovskiy B.V. Moscow Publ., 1976. P. 1037 (In Russ.).
17. Dvoretzkiy L.I., Yakovlev S.V., Karnaushkina M.A. Community-Acquired Pneumonia. Clinical Recommendations. Yesterday, Today and Tomorrow. Consilium Medicum. 2019;21;3:9-14.16 (In Russ.).
18. Dorozhkova I.R., Makarova M.V., Freyman G.E. Accelerated Screening for Tuberculosis and Mycobacteriosis in the Centralized Mycobacteriological Laboratory of the Megapolis. Tuberkulez i Bolezni Legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases. 2011;88:131 (In Russ.).
19. Deykina O.N., Mishin V.Yu., Demikhova O.V. Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Community-Acquired Pneumonia. Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh. 2007;84;1:39-42 (In Russ.).
20. Erokhin B.B., Mishin V.Yu., Chukanov V.I. Kazeoznaya Pnevmoniya = Caseous Pneumonia. Guide for Doctors. Moscow Publ., 2005. P. 204 (In Russ.).
21. Zaretskiy M.M. Medical Error Is Avoidable or Not? Terapia. 2009;33;1:63-66 (In Russ.).
22. Ionycheva N. What Mistakes Do Doctors Make when Making Diagnoses. Vesti, January 28, 2015. (In Russ.).
23. Kassirskiy I.A. O Vrachevanii. Problemy i Razdumya = About Healing. Problems and Thoughts. Moscow Publ., 1970. 271 p. (In Russ.).
24. Kayfova A.A., Mamedov M.K. To the 100th Anniversary of the BCG Vaccine: Live Vaccine as the most Important Tool in the Fight Against Tuberculosis. Biomeditsina (Baku). 2021;1;2:24-28 (In Russ.).
25. Kolendo S.E., Antoshina Yu.A., Dvoretzkiy L.I. Certain Problems of Lung Tuberculosis Diagnostics in Multi-Profile Hospital. Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal. 2000;1:35-41 (In Russ.).
26. Kozulitsyna T.I. Microbiological Studies. Tuberkulez Organov Dykhaniya = Tuberculosis of the Respiratory Organs: A Guide for Physicians. Moscow Publ., 1981. P. 136-149 (In Russ.).
27. Komarov I.G. Video Surgery in Oncology. Problemy Klinicheskoy Meditsiny. 2008;5-6:26-29 (In Russ.).
28. Kostitsin K.A. Otsenka Effektivnosti Sovremennykh Metodov Perichnoy i Utochnyayushchey Diagnostiki Raka Legkogo = Evaluation of the Effectiveness of Modern Methods of Primary and Clarifying Diagnosis of Lung Cancer. Candidate's thesis in Medicine. 14.01.12. 2014 (In Russ.).
29. Krichevskaya N.A. The Role of Molecular Genetic Methods for Studying the Drug Resistance of the Causative Agent of Tuberculosis in the Treatment of Patients with a Destructive Specific Lung Process. Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2014;2 (In Russ.).
30. Krasnoborova S.Yu. Trudnosti i Prichiny Oshibok v Diagnostike Tuberkuleza Legkikh Zonalnoy (Dolevoy) Prottyazhennosti = Difficulties and Causes of Errors in the Diagnosis of Zonal (Lobar) Pulmonary Tuberculosis. Candidate's thesis in Medicine. 14.00.26. 2004 (In Russ.).
31. Kucherenko V.Z. Safety Is the Most Important Criterion for the Quality of Medical Care. Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2006;11;1-2:7-11. (In Russ.).
32. Tyulkova T.Ye., Lugovkina T.K., Kutuzova D.M., Khabibullina N.F. Diagnosis of Bacteriologically Unconfirmed Pulmonary Tuberculosis (Literature Review). RMZH (Russkiy Meditsinskiy Zhurnal) = RMJ (Russian Medical Journal). 2022;6;7:387-392 (In Russ.).
33. Lozinskiy Ye.Yu., Shmykova I.I., Lozinskiy M.Ye. Errors in Drug Therapy. Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Pacific Medical Journal. 2006;4:41-44 (In Russ.).
34. Lesnyak V.V., Zhuravleva V.A., Averianov A.V. The Capabilities of MRI in the Lung Lesions Diagnosis in Patients with COVID-19. Klinicheskaya Praktika = Journal of Clinical Practice. 2020;11;2:51-59 (In Russ.).
35. Лекманов А.У. Medical Error and Our Attitude Towards It. Comments on the Article «Structure of Medical Errors and Survival of Patients in the Intensive Care Departments». Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2015;12;4:49-50 (In Russ.).
36. Lukyanenko N.Ya., Shoykhet Ya.N. Comparative Aspects of Medical Errors in the Diagnosis of Patients with Pneumonia and Central Lung Cancer. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = The Siberian Medical Journal. 2010;4:4 (In Russ.).
37. Magomedov R.M., Shevchenko S.V., Gasanguseynova P.A. Medical Error: Problems of Legal Definition. Mezhdunarodnyy Studencheskiy Nauchnyy Vestnik = European Student Scientific Journal. 2016;6 (In Russ.).
38. Makhambetchin M.M. Vrachebnyye Oshibki: Prichiny. Analiz i Preduprezhdeniye = Medical Errors: Causes, Analysis and Prevention. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020. 240 p. (In Russ.).
39. Mirzabekov A.D. Biochips: from Academic Research to Molecular Medicine. Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology. 2007;41;5:755-756 (In Russ.).
40. Mateykovich Ye.A., Shevlyukova T.P., Kukarskaya Ye.Yu., Galiyeva G.D. Medical Errors in the Provision of Obstetric and Gynecological Care. Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2018;5 (In Russ.).
41. Mishin V.Yu. Caseous Pneumonia: Diagnosis, Clinic and Treatment. Problemy Tuberkuleza. 2001;3:22-29 (In Russ.).
42. Mishin V.Yu., Deykina O.N., Nazarova N.V. Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Community-Acquired Pneumonia. Con-

- silium Medicum. 2004;6;4:232 (In Russ.).
43. Merabishvili V.M., Dyatchenko O.D. Lung Cancer Statistics. Morbidity, Mortality, Survival. *Prakticheskaya Onkologiya* = Practical Oncology. 2000;3:3-7 (In Russ.).
 44. Novikov Yu.K. Ommunity-Acquired Pneumonia. *RMZH (Russkiy Meditsinskiy Zhurnal)* = *RMJ (Russian Medical Journal)*. 1999;7;17:825-828 (In Russ.).
 45. Nekrasov Ye.V., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V., Anastasov O.V. Features of Teaching Phthisiology on the Example of the Analysis of Medical Errors. *Bulletin of Siberian Medicine* = *Byulleten Sibirskoy Meditsiny*. 2009;4;2:111-113 (In Russ.).
 46. Pospelova S.V., Kuznetsova M.V. *Polimeraznaya Tsepnaya Reaktsiya* = Polymerase Chain Reaction. Guidelines. Perm Publ., 2007. 35 p. (In Russ.).
 47. Perelman M.I., Koryakin V.A., Bogadelnikova I.V. *Ftiziatriya* = Phthisiology: Textbook. Moscow, Meditsina Publ., 2004. P. 264-269 (In Russ.).
 48. Pecherey I.O. *Ekspertnaya Otsenka Diagnosticheskikh i Lechebnykh Meropriyatiy pri Vyavlenii Tuberkuleza Legkikh* = Expert Evaluation of Diagnostic and Therapeutic Measures in the Detection of Pulmonary Tuberculosis. Candidate's thesis in Medicine. 2007. P. 128 (In Russ.).
 49. Rubinshteyn G.R. *Differentsialnaya diagnostika zabolevaniy legkikh* = Differential diagnosis of lung diseases. Moscow Publ., 1954. 376 p. (In Russ.).
 50. Rudnov V.A. Improving Patient Safety in the Intensive Care Unit. Comments on the Article «Structure of Medical Errors and Survival of Patients in the Intensive Care Departments». *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii* = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2015;12;4:51-52 (In Russ.).
 51. Sokolov V.A., Kartashov V.M., Mezhebovskiy V.R., et al. On the Role of Diagnostic Departments of Tuberculosis Dispensaries in Modern Conditions. *X Vsesoyuznyy Syezd Ftiziatrov* = X All-Union Congress of Phthisiatricians: Proceedings. Report. Moscow Publ., 1986. P. 360-361 (In Russ.).
 52. Solodun Yu.V., Zlobina O.Yu. Role of a Specialist in Forensic Medicine in Obtaining Evidence of Violent Crimes (Historical Aspect). *Vestnik Sudebnoy Meditsiny* = Bulletin of Forensic Medicine. 2019;8;1:38-40 (In Russ.).
 53. Sinopalnikov A.I. Bacterial Pneumonia. T.I. *Respiratornaya Meditsina* = Respiratory Medicine. Ed. Chuchalin A.G. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. P. 474-509 (In Russ.).
 54. Sultanov I.Ya. *Oshibki Diagnostiki v Klinike Vnutrennikh Bolezney* = Diagnostic Errors in the Clinic of Internal Diseases. Candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 1994 (In Russ.).
 55. Sumin S.A. Legal Consequences of an Unfavorable Treatment Outcome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018;1: 4-8 (In Russ.).
 56. Tereshin B.C. To the Question of the Diagnosis of Tuberculosis in the General Medical Network. *Problemy Tuberkuleza*. 2003;5:23-26 (In Russ.).
 57. Trubnikov G.A. *Rak Legkogo. Osnovy Klinicheskoy Pulmonologii* = Lung Cancer. Fundamentals of Clinical Pulmonology. 1998. P. 154-165 (In Russ.).
 58. Tyurin I.Ye. *Kompyuternaya Tomografiya Organov Grudnoy Polosti* = Computed Tomography of the Chest Organs. S. Petersburg Publ., 2003. P. 168-276 (In Russ.).
 59. Criminal Code of the Russian Federation of May 24, 1996 (In Russ.).
 60. On the Strategy for the Development of Healthcare in the Russian Federation for the Period up to 2025: Decree of the President of the Russian Federation of June 6, 2019 No. 254 (In Russ.).
 60. Fedoseyev G.B. Medical Errors: Character, Causes, Consequences, Ways of Prevention. *Terapiya* = Therapy. 2018. № 5. C. 109-115. (In Russ.).
 61. Kharchenko V.P., Kuzmin I.V. *Rak Legkogo* = Lung Cancer. Moscow, Meditsina Publ., 1994. 450 p. (In Russ.).
 62. Khomenko A.G. *Tuberkulez* = Tuberculosis: A Guide for Physicians. Moscow, Meditsina Publ., 1998. 493 p. (In Russ.).
 63. Khudushina T.A., Maslakova M.G. Characteristics of the Tuberculous Process in Newly Diagnosed Patients from Different Social Groups, Depending on the Methods for Detecting the Disease. *Problemy Tuberkuleza*. 1998;1:12-14 (In Russ.).
 64. Chernyayev A.L., Mikhaleva L.M., Nikonova Ye.V. Errors in the Diagnosis of Lung Pathology According to Autopsy Data. *Pulmonologiya* = Russian Pulmonology Journal. 1996;2:75-78 (In Russ.).
 65. Chernousova L.N., Larionova Ye.Ye., Sevastianova E.V., Golyshevskaya V.I. The Role of PCR Analysis in Complex Bacteriological Analyzes in Phthisiology. *Problemy Tuberkuleza*. 2001;3:58-60 (In Russ.).
 66. Chuchalin A.G. Topical Issues of Diagnosis in Pulmonology. *Pulmonologiya* = Russian Pulmonology Journal. 2001;1:6-11 (In Russ.).
 67. Elshiteyn N.V. Modern View on Medical Errors. *Terapevticheskiy Arkhiv* = Therapeutic Archive. 2005;8 (In Russ.).
 68. Yudin A.L., Afanasyeva N.I., Abovich Yu.A., Georgiadi S.G. High-Resolution Computed Tomography in the Diagnosis of Interstitial Pneumonia. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2002;4:21-28 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 05.12.2022. **Принята к публикации:** 10.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 05.12.2022.. **Accepted for publication:** 10.01.2023.

А.А.Слюсарь¹, П.А.Муравьева², М.В.Балясин³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВИЛИМАБА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ (ПРИ ОКАЗАНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ)

¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина, Московская область, г. Мытищи³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

Контактное лицо: Слюсарь Анна Андреевна: ann.slusar@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: Подтвердить эффективность препарата на догоспитальном этапе для предотвращения развития тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации.

Материалы и методы: Для сбора клиничко-эпидемиологических данных в сезон 2021–2022 гг. был использован подход активного проспективного когортного исследования для оценки эффективности и безопасности применения препарата левилимаб у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в амбулаторных условиях. В сравнении участвовали пациенты, получившие 1 или 2 дозы левилимаба в сочетании со стандартной терапией (n=283) и пациенты, добровольно отказавшиеся от использования левилимаба и получавшие только стандартную терапию (n=223). **Результаты:** По данным исследования, пациенты, получившие левилимаб (1 или 2 дозы) имели меньшую частоту госпитализаций в сравнении с пациентами, имевших стандартную терапию с учетом одинаковых лабораторных показателей СРБ (мг/л) в двух исследуемых группах. Пациенты более молодого возраста (до 30 лет) имели гораздо меньший риск развития госпитализаций, чем пациенты более старшего возраста, вне зависимости от применения левилимаба. Так же определяется прямая закономерность между возрастом пациентов и возникновением у них риска госпитализации. Выявлено, что при отказе от применения моноклонального антитела Левилимаб увеличение возраста на каждые 10 лет влияло на увеличение риска госпитализации до 10%. Пациенты после 50 лет отказавшиеся от левилимаба и принимавшие стандартную терапию были госпитализированы в несколько раз чаще, чем пациенты с той же терапией, которые выполнили инъекцию левилимабом. У пациентов, получивших одну дозу (162 мг) или две дозы (324 мг) препарата наблюдался наилучший эффект от проведенной терапии – они имели наименьшую частоту госпитализаций в сравнении с пациентами, которые добровольно отказались от введения моноклонального антитела. При отказе от использования левилимаба вероятность госпитализации увеличивалась до 60%, что имело решающее значение в отношении тех пациентов, кто не сделал ни одной инъекции..

Ключевые слова: моноклональные антитела, левилимаб, Covid-19, амбулаторная практика, госпитализация, С-РБ, осложнение новой коронавирусной инфекции, упреждающая терапия

Для цитирования: Слюсарь А.А., Муравьева П.А., Балясин М.В. Опыт применения левилимаба в амбулаторной практике (при оказании первичной медико-санитарной помощи) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 40–45 DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-40-45

А.А. Slusar¹, P.A. Muraveva², M.V. Balyasin³

Experience with Levilimab in Ambulatory Practice (in the Provision of Primary Medical and Social Care)

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, Moscow, Russia³Peoples Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Slusar Anna Andreevna: ann.slusar@yandex.ru

Abstract

Purpose: The aim of the study was to confirm the effectiveness of the drug at the pre-hospital stage to prevent the development of severe forms of infection requiring hospitalization.

Materials and methods: To collect clinical and epidemiological data in the 2021–2022 season, an active prospective cohort study approach was used to assess the efficacy and safety of levilimab in patients with confirmed new coronavirus infection in outpatient settings. The comparison involved patients who received 1 or 2 doses of levilimab in combination with standard therapy (n=283) and patients who voluntarily refused to use levilimab and received only standard therapy (n=223).

Results: According to the study, patients who received levilimab (1 or 2 doses) had a lower frequency of hospitalizations compared to patients who had standard therapy taking into account the same laboratory indicators of CRP (mg/l) in the two study groups. Younger patients (under 30 years of age) had a much lower risk of hospitalization than older patients, regardless of the use of levilimab. There is also a direct correlation between the age of patients and their risk of hospitalization. It was revealed that with the refusal of the use of the Levilimab monoclonal antibody, an increase in age for every 10 years affected an increase in the risk of hospitalization by up to 10%. Patients after 50 years who refused levilimab and took standard therapy were hospitalized several times more often than patients with the same therapy who performed levilimab injection. Patients who received one dose (162 mg) or two doses (324 mg) of the drug had the best effect of the therapy – they had the lowest frequency of hospitalizations compared to patients who voluntarily refused the administration of a mon-

oclonal antibody. When refusing to use levilimab, the probability of hospitalization increased to 60%, which was crucial for those patients who did not have a single injection.

Keywords: monoclonal antibodies, levilimab, Covid-19. ambulatory practice, hospitalization, s-rp, complication of a new coronavirus infection, proactive therapy

For citation: Slusar AA, Muraveva PA, Balyasin MV. Experience with Levilimab in Ambulatory Practice (in the Provision of Primary Medical and Social Care). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:40-45. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-40-45

Ведение

В декабре 2019 года были впервые зафиксированы случаи заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и возбудитель массово распространился по всему миру. С появлением пандемии во всех системах здравоохранения государств возникла острая необходимость по обеспечению населения эффективной и качественной медицинской помощью на всех этапах лечения: от диагностики заболевания до реабилитации переболевших. На сегодняшний день известно более чем о 514 миллионов случаев заболевания и о более чем 6 миллионов смертей по всему миру. [1] Для борьбы с прямыми и косвенными воздействиями пандемии выделялись значительные средства из государственного бюджета страны. Только в 2020г было выделено 2 856,6 трлн. руб. [2]. Несмотря на все затраты, наблюдалось высокие показатели смертности: 2020г - 144,6 тыс. человек [3], 2021г - 252,2 тыс. чел[3]. Расходы на оказание медицинской помощи превысили 7,5% от всего объема финансового обеспечения программы ОМС в сравнении с 2019 годом [4].

Своевременное выявление возбудителя до начала активных клинических проявлений, оказание квалифицированной медицинской помощи, применение препаратов, снижающих частоту госпитализаций и летальных исходов, улучшают прогноз и качество жизни пациентов. Все эти аспекты благоприятно сказываются на экономическом развитии страны, а как следствие на дальнейшем качестве жизни населения. С момента возникновения пандемии было применено беспрецедентно большое количество моноклональных антител для борьбы с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [5]. Многие из ингибиторов ИЛ-6 тоцелизумаба и сарилумаба у пациентов не оправдали ожиданий, они показывали противоречивые, а иногда и разочаровывающие результаты [6,7,8,9,10].

Другой препарат левилимаб, так же относящийся к группе моноклональных антител, он связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкин-6 (ИЛ-6), тем самым блокируя передачу в клетках сигнала ИЛ-6. В исследовании Хлябовой П. и соавторов, левиимаб показал хорошую переносимость, эффективность и благоприятный профиль безопасности, а так же низкую иммуногенность [11].

Материалы и методы

Для сбора клинко-эпидемиологических данных в сезон 2021-2022 гг. был использован подход активного проспективного когортного исследования. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с подтвержденным ПЦР или

ИХА тестированием на COVID 2019, у которых длительность заболевания составляла 3 и более дней, но менее 12. Показатель С-реактивного белка (СРБ) был более или равен 5 мг/л. В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, активными вирусными гепатитами, ВИЧ-инфицированных, беременных и лактирующих женщин. В исследовании приняли участие 506 наблюдаемых из них 283, кому сделали инъекцию препарата в дозировке 162 мг или 324 мг однократно и 223 пациента тех, кто отказался от инъекции.

В период с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. для участия в рандомизированном исследовании было отобрано 506 человек из 1679 пациентов, у которых была подтвержденная новая коронавирусная инфекция методом ИХА или ПЦР. Пациенты, не отвечающие критериям выборки, были исключены из дальнейшего исследования (1173 человек). В условиях дневного стационара при отборе пациентом врачом назначалась инъекция 1 или 2-х доз в зависимости от клинического состояния пациентов и данных лабораторных исследований. Показатель СРБ у пациентов, которым предлагалось провести инъекции препарата, составлял от 5 мг/л до 157 мг/л. После проведения инъекции препарата или отказа от нее пациенту назначалось дальнейшее лечение в амбулаторных условиях.

Посредством телекоммуникационных медицинских технологий сотрудники поликлиники контролировали самочувствие пациента по месту жительства, в амбулаторных условиях проводился забор биоматериала для клинического анализа крови, СРБ, коагулограммы, биохимического анализа крови. В случае ухудшения состояния, бригадой скорой медицинской помощи пациенты направлялись в стационар, где далее и продолжали лечение.

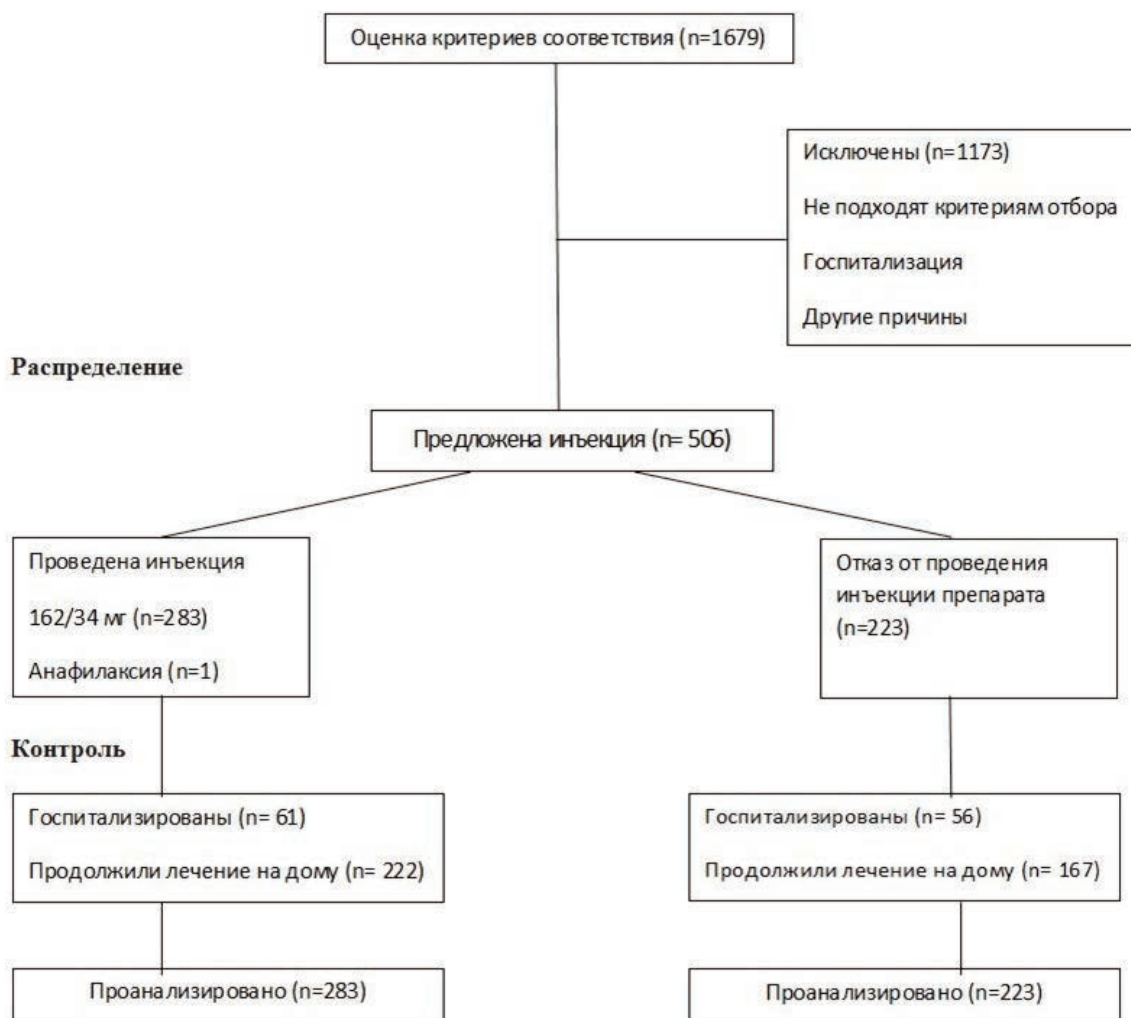
Инъекции проведены 283 пациентам, из них у одного развилась анафилактическая реакция после введения препарата. Из группы включения в дальнейшем были госпитализированы 61 человек, продолжили лечение на дому 222 человека. 223 пациента отказались от инъекции препарата. Из группы лиц, отказавшихся от инъекции, госпитализировано 56 человек, продолжили лечение на дому 167 пациентов. В популяции всех рандомизированных пациентов (n=506) был проведен основной анализ эффективности препарата. В сравнении участвовали две группы: группа 0 (n=223) – те, кто добровольно отказался от лечения ЛВЛ, и группа 1 (n=283) – лица, которым вводились 1 или 2 дозы препарата. Пациенты, не отвечающие критериям

Таблица 1

Статистический анализ
Statistical analyses

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Набор пациентов



включения, были исключены из дальнейшего исследования (n=1173).

Анализ эффективности проводился с учетом всех используемых данных, независимо от исхода каждого конкретного случая. Статистический анализ выполнен с помощью статистического языка R v4.1.2 и GraphPad Prism v9.2. Описательные категориальные данные представлены в виде частот и сравниваются с помощью точного критерия Фишера, количественные данные представлены в виде среднего значения с интервалами 95% ДИ и сравниваются с помощью теста ANOVA. Для оценки отношения шансов используются модели GLM с биномиальной логарифмической связью. Результаты значимы при $p < 0.05$.

Результаты

Сбор клинико-эпидемиологических данных проводился с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. В течение

всего исследования у 1 пациента была анафилаксия, умерло 7 человек. Наиболее назначаемые препараты были фавипиравир, амоксициллин + клавулановая кислота или левфлоксацин, ривароксабан или апиксабан. Курс лечения составлял в среднем 10 дней. Далее на графиках рассматриваем 2 группы: группа 1 – пациенты, кому вводилась 1 или 2 дозы Левилимаба, группа 2 – пациенты, кто добровольно отказался от введения препарата.

Произведена оценка показателей СРБ у пациентов в двух группах. (Рис.1) Без введения препарата левилимаб у пациентов с показателем СРБ до 100 мг/л из группы 1 риск госпитализации возрастал до 75%, в то время, как у пациентов из группы 2 не превышал 25% с теми же значениями СРБ. При значении показателя СРБ более 200 мг/л процент госпитализируемых пациентов из группы 1 составил менее 40%, из группы 2 достиг 100%.

Таблица 2

Результаты
Results

Характеристики пациентов и оценка результатов			
Параметры	Группа 0 (n=223)	Группа 1 (n=284)	значение (p)
Генер Ж/М (%)	137 (61.43%) / 86 (38.57%)	128 (45.07%) / 156 (54.93%)	0.0003*
Возраст (95% CI)	45.4 (43.8–47.0)	47.1 (45.8–48.5)	0.0996
Возраст ≥ 60	44 / 223 (19.73 %)	52 / 284 (18.31 %)	0.7323
СРБ1 (95% CI)	23.0 (19.9–26.1)	32.5 (28.6–36.4)	0.0002
СРБ2 (95% CI)	43.40 (26.16–60.63)	5.65 (4.22–7.08)	<0.0001
Госпитализация, дни (95% CI)	9.07 (8.32–9.89)	8.02 (7.34–8.76)	0.05019
Госпитализация, количество/всего (%)	57 / 130 (43.85%)	68 / 282 (24.11%)	<0.0001*
Анафилаксия	0 / 223 (0 %)	1 / 284 (0.35 %)	0.9999
Смерть по любым другим причинам	3 / 223 (1.36 %)	4 / 284 (1.41 %)	0.9999
	OR		
Возраст	1.02 (1.00—1.04)		0.0142
Группа (0 vs 1)	2.46 (1.58—3.82)		0.0001
Гендер (F vs M)	0.987 (0.648—1.5)		0.9510
	aOR		
Возраст	1.03 (1.01—1.05)		0.0142
Группа (0 vs 1)	2.61 (1.66—4.1)		<0.0001
Гендер (F vs M)	0.819 (0.526—1.27)		0.3736
Данные являются средними (95% ДИ); точный критерий Фишера для качественных данных, тест ANOVA для количественных данных; скорректированы с учетом возраста и пола; значение p, выделенное жирным шрифтом, значимо при <0,05			

При оценке влияния возрастных показателей у пациентов с 60 лет в группе 1 возрастал риск госпитализации до 60%, в группе 2 риск госпитализации составлял до 30%. У пациентов 18-20 лет в группе 1 риск госпитализации составлял до 30%, тогда как при введении одной или двух доз левилимаба менее 20%. В целом, из графика видно, что при увлечении возраста пациента на каждые 10 лет, риск госпитализации увеличивался на 10%. (Рис.2)

Сравнивая использование 1 или 2-х доз левилимаба, из графика 3 видно, что ведение одной или двух доз препарата показало большую эффективность в отношении профилактики госпитализации. Пациенты, не получившие ни одной дозы препарата, имели в разы выше риск развития необходимости госпитализации, в отличие от двух других групп. (Рис 3).

Обсуждение

Моноклональные антитела произвели революцию в лечении множества заболеваний человека, включая онкологические, аутоиммунные и воспалительные, представляя новый рубеж в лечении инфекционных заболеваний. В течение последних двух десятилетий получение моноклональных антител стало более доступным для пациентов благо-

даря внедрению в фармацевтическое производство инновационных методов, особенно это актуально для лечения пациентов с COVID-19.

Патогенез коронавирусной инфекции характеризуется гиперактивацией иммунной системы, дисрегуляцией иммунного ответа макроорганизма в результате нарушения образования широкого спектра противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, хемокинов, что может привести к грозным осложнениям, таким как поражение легочной ткани, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм. Известно, что увеличение уровня ИЛ-6 ассоциировано с более тяжелым течением заболевания. Поэтому, в рамках пандемии для предупреждения неблагоприятного исхода, рассматривается применение генно-инженерных биопрепаратов для воздействия на различные пути активации ИЛ-6, как основу патогенетической терапии. Существует несколько стратегий реализации этой терапии:

- ингибирование рецепторов ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R) – Левелимаб, Тоцелизумаб, Сарилумаб;
- связывание и нейтрализация растворимого белка ИЛ-6 в плазме – Силтуксимаб, Олокизумаб, Клазакидумаб.
- ингибирование янус-киназы, которая влияет на сигнальный путь JAK–STAT – Олюмиант, Федратиниб, Тофацитиниб.

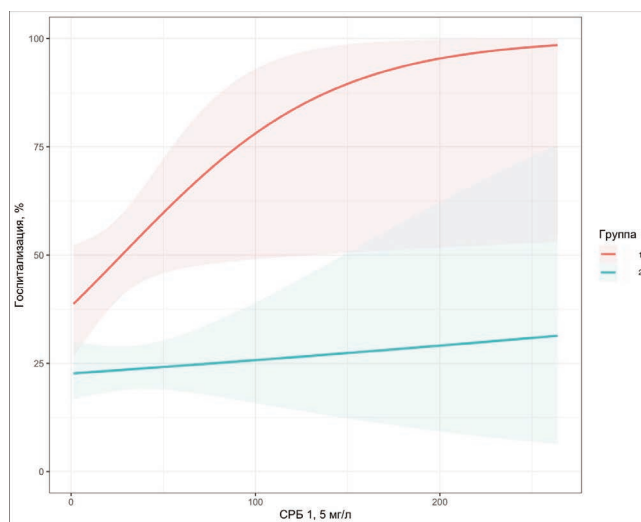


Рис. 1. График зависимости случаев госпитализаций и уровня СРБ.

Fig. 1. Graph of the dependence of hospitalizations and the level of CRP

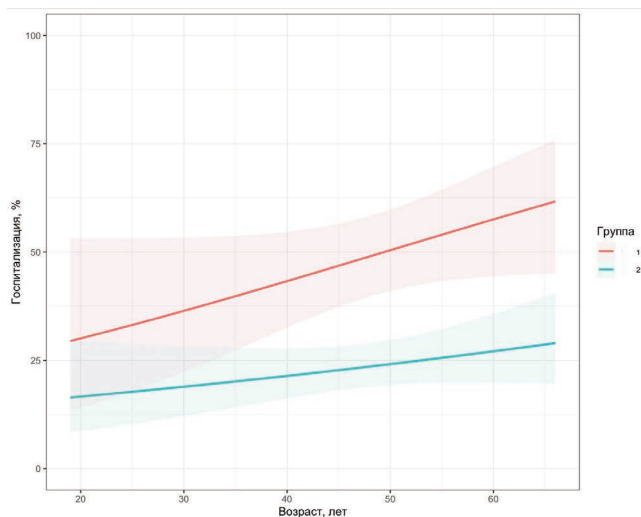


Рис. 2. График зависимости случаев госпитализаций и возраста пациентов.

Fig. 2. Graph of the dependence of hospitalizations and the age of patients.

Левелимаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, основной механизм действия которого направлен на подавление как растворимых, так и мембранных рецепторы ИЛ-6. В нашем исследовании мы выявили высокую эффективность левелимаба у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, что объясняется его возможностью купировать гипервоспаление. При дополнении стандартной терапии новой коронавирусной инфекции препаратом левелимаб на догоспитальном этапе, наблюдается высокий клинический эффект в виде уменьшения системного воспалительного процесса, а так же предотвращение развития более тяжелых форм данной инфекции, ведущих к жизнеугрожающим состояниям. Применение левелимаба в качестве предиктора улучшения состояния пациентов облегчает течение заболевания и способствует рациональному использованию финансов в области здравоохранения.

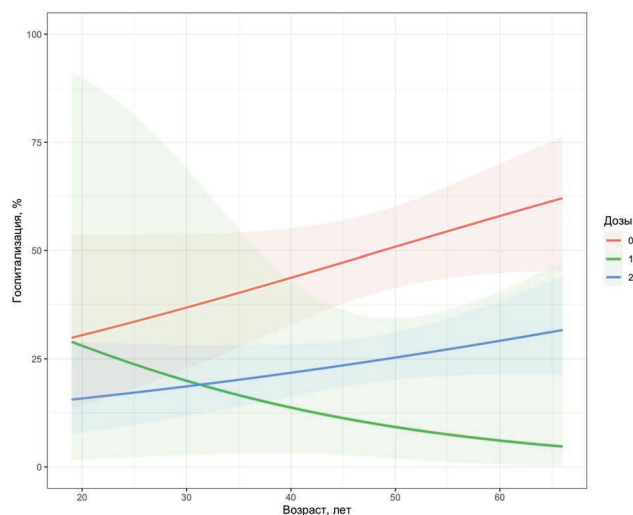


Рис. 3. График зависимости случаев госпитализаций в отношении введения 1-ой и 2-х доз Левелимаба.

Fig. 3. Graph of the dependence of hospitalizations in relation to the administration of the 1st and 2nd doses of Levilimab.

Заключение

В нашем исследовании мы оценивали эффективность применения препарата левелимаб в сочетании со стандартной терапией над той же терапией без применения моноклональных антител в амбулаторных условиях. Полученные данные свидетельствуют о:

1. Положительном влиянии применения Левелимаба в качестве упреждающей терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.
2. Повышении эффективности терапии на амбулаторном этапе лечения, у пациентов, которым был введен препарат Левелимаб.
3. Снижении случаев госпитализаций и предупреждение развития осложнений при выполнении инъекции Левелимабом амбулаторно.
4. Более легком течении заболевания у пациентов молодого возраста.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update // World Health Organization. 2022. No. 91–1. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.
2. Оперативный доклад об исполнении федерального бюджета и бюджета государственных внебюджетных фондов за январь–декабрь 2020 года // Бюллетень Счетной палаты РФ. 2021. № 1. С. 7. URL: <https://ach.gov.ru/audit/>.
3. Пономарев Ю.Ю., Макаров А.В., Борзыкх К.А., Радченко Д.М. Мониторинг пандемии коронавируса за 2021 год // Мониторинг экономической ситуации в России: тенденции и вызовы социально-экономического развития. 2022. № 1. С. 5–8. URL: <https://www.iep.ru/ru/doc/37043/monitoring-pandemii-koronavirusa-za-2021-god.pdf>.
4. Отчёт о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2020 году. М.: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, 2020. С. 13. URL: https://www.ffoms.gov.ru/system-oms/about-fund/fund-activities/1_OTCHET_o_rezultatakh_deyatelnosti_FOMC_za_2020_god.pdf.
5. Hwang Y.C., Lu R.M., Su S.C., et al. Monoclonal Antibodies for COVID-19 Therapy and SARS-CoV-2 Detection // J. Biomed Sci. 2022. V.29, No. 1. P. 1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w.
6. Furlow B. COVACTA Trial Raises Questions about Tocilizumab's Benefit in COVID-19 // Lancet Rheumatol. 2020. V.2, No. 10. P. e592.
7. Capra R., De Rossi N., Mattioli F., Romanelli G., Scarpazza C., Sormani M.P., et al. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients with COVID-19 Related Pneumonia // Eur. J. Intern. Med. 2020. No. 76. P. 31–35.
8. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P., et al. Effect of Tocilizumab VS Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: a Randomized Clinical Trial // JAMA Intern. Med. 2021. V.181, No. 1. P. 32–40.
9. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. V.384, No. 16. P. 1491–1502.
10. Zeraatkar D., Cusano E., Martinez J.P.D., Qasim A., Mangala S.O., Kum E., et al. Tocilizumab and Sarilumab Alone or in Combination with Corticosteroids for COVID-19: a Systematic Review and Network Meta-Analysis // medRxiv. 2021. P. 21259867. URL: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259867>.
11. Khlyabova P., Ereemeeva A., Lutskii A., Dokukina E., Chernyaeva E., Ivanov R. SAT0040 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bcd-089, Novel Monoclonal Anti-il-6 Receptor Antibody: Results from the First-in-Human Single Dose Escalation Study in Healthy Volunteers // Ann. Rheum. Dis. 2018. V.77, No. 2. P. 884.2–885.

REFERENCES

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Health Organization. 2022;91–1. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.
2. Operational Report on the Execution of the Federal Budget and the Budget of State Extra-Budgetary Funds for January–December 2020. Bulletin of the Accounts Chamber of the Russian Federation. 2021;1:7. URL: <https://ach.gov.ru/audit/> (In Russ.).
3. Ponomarev Yu.Yu., Makarov A.V., Borzykh K.A., Radchenko D.M. Monitoring the Coronavirus Pandemic for 2021. Monitoring Ekonomicheskoy Situatsii v Rossii: Tendentsii i Vyzovy Sotsialno-Ekonomicheskogo Razvitiya. 2022;1:5–8. URL: <https://www.iep.ru/ru/doc/37043/monitoring-pandemii-koronavirusa-za-2021-god.pdf> (In Russ.).
4. Otchet O Rezultatakh Deyatelnosti Federalnogo Fonda Obyazatel'nogo Meditsinskogo Strakhovaniya v 2020 Godu = Report on the Results of the Activities of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund in 2020. Moscow Publ., 2020. P. 13. URL: https://www.ffoms.gov.ru/system-oms/about-fund/fund-activities/1_OTCHET_o_rezultatakh_deyatelnosti_FOMC_za_2020_god.pdf (In Russ.).
5. Hwang Y.C., Lu R.M., Su S.C., et al. Monoclonal Antibodies for COVID-19 Therapy and SARS-CoV-2 Detection. J. Biomed Sci. 2022;29;1:1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w.
6. Furlow B. COVACTA Trial Raises Questions about Tocilizumab's Benefit in COVID-19. Lancet Rheumatol. 2020;2;10:e592.
7. Capra R., De Rossi N., Mattioli F., Romanelli G., Scarpazza C., Sormani M.P., et al. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients with COVID-19 Related Pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 2020;76:31–35.
8. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P., et al. Effect of Tocilizumab VS Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2021;181;1:32–40.
9. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2021;384;16:1491–1502.
10. Zeraatkar D., Cusano E., Martinez J.P.D., Qasim A., Mangala S.O., Kum E., et al. Tocilizumab and Sarilumab Alone or in Combination with Corticosteroids for COVID-19: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. medRxiv. 2021;21259867. URL: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259867>.
11. Khlyabova P., Ereemeeva A., Lutskii A., Dokukina E., Chernyaeva E., Ivanov R. SAT0040 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bcd-089, Novel Monoclonal Anti-il-6 Receptor Antibody: Results from the First-in-Human Single Dose Escalation Study in Healthy Volunteers. Ann. Rheum. Dis. 2018;77;2:884.2–885.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022

И.Н. Посохов

**АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ПРОБЛЕМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Посохов Игорь Николаевич: igor@posohov.ru

Резюме

Необходимость подготовки данной лекции обусловлена распространённостью клапанной болезни, в особенности аортального стеноза. Проблема этой патологии в том, что она протекает без симптомов, но при появлении последних резко возрастает уровень смертности. Улучшение результатов зависит от выявления лиц с риском, точной оценки тяжести и лечения сопутствующих заболеваний. За последние 5–10 лет знания о данных аспектах проблемы существенно развились. В лекции предпринята попытка раскрыть тенденции этого развития, важные для специалистов терапевтического профиля.

Ключевые слова: аортальный клапан; стеноз аортального клапана; аортальный стеноз**Для цитирования:** Посохов И.Н. Аортальный стеноз: современное состояние проблемы и терапевтическая практика//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. № 1. С. 46–53. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-46-53

I.N. Posokhov

Aortic Stenosis: State of the Art and Internists Practice

Burnasyan State Research Center - Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Contact person: Posokhov Igor Nicolaevich: igor@posohov.ru

Abstract

The purpose of preparing this lecture is due to the prevalence of valvular disease, especially aortic stenosis. The problem is that the course of the disease is usually asymptomatic, but when the stenosis becomes symptomatic, the mortality rate rises sharply. Improving outcomes depends on identifying individuals at risk, accurately assessing severity, and treating comorbidities. Over the past 5–10 years, knowledge about these aspects of the problem has developed significantly. The lecture attempts to reveal the tendencies of this development, which are important for internists

Keywords: aortic valve; aortic stenosis**For citation:** Posokhov I.N. Aortic Stenosis: State of the Art and Internists Practice. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:46-53. (In Russian) DOI:10.33266/2782-6430-2023-1-46-53**Введение**

Аортальный стеноз (АС) приводит к прогрессирующей дисфункции аортального клапана, может вызвать гипертрофию миокарда, сердечную недостаточность и аритмию. Хотя смертность не увеличивается при бессимптомном аортальном стенозе, уровень смертности составляет более 50 % в течение 2 лет после появления симптомов, если быстро не выполняется замена аортального клапана. В настоящее время не существует медикаментозного лечения для предотвращения или замедления прогрессирования заболевания. Поэтому улучшение результатов лечения пациентов с АС зависит от выявления лиц с риском заболевания клапана, точной оценки тяжести стеноза, лечения любого сопутствующего заболевания.

Тенденции в эпидемиологии

АС остаётся наиболее частым видом поражения клапанов сердца. По данным Европейского исследования клапанной болезни [1], из всех наблюдений клапанной болезни сердца его доля составляет 43 %. На втором месте - митральная регургитация,

30 %. Каждый второй пациент-европеец с клапанной болезнью – это пациент с АС, и примерно у 4 человек из 5 с аортальным стенозом его этиология – дегенеративная. Если эта этиология обнаруживается в 82 % наблюдений, то ревматическая всего у 10 %. Контрастными к указанным выше данным являются данные исследования «сердце Соуэто» (это место, на окраине Йоханесбурга, известно по апартеиду): на первом месте у африканцев – ревматическая этиология, 72 % пороков [2].

Наиболее современные исследования демонстрируют географическую вариабельность и зависимость соотношения распространённости кальцинирующего (дегенеративного) и ревматического АС от социо-демографического индекса (составного среднего значения дохода на душу населения, уровня образования, уровня рождаемости) [3]. Причём общая смертность в настоящее время по сравнению с уровнем 1990 года от ревматического АС снизилась примерно в 1,5 раза, а от кальцинирующего – возросла, тоже в 1,5 раза [3]. Распространённость АС средней и тяжёлой стадии растёт с возрастом, причём экспоненциально [4].

Таблица 1

Механизмы заболевания и течение кальцифицирующего аортального стеноза
Disease mechanisms and time course of calcific aortic stenosis

Стадия/поражение створок	Патологические факторы и механизмы	Вероятность перехода в следующую стадию	Выраженность воспаления	Выраженность кальцификации
Пациенты с риском/ нормальные створки	Генотип/Морфология клапана Пожилый возраст Дислипидемия Диабет или метаболический синдром Артериальная гипертензия Курение Почечная недостаточность Гиперфосфатемия	неизвестна	-/+	-
Инициация/ аортальный склероз	Повышенное напряжение сдвига Воспаление Липидная инфильтрация Дифференциация миофибробластов	10–15 %	+++	-/+
Прогрессирование/ аортальный стеноз	Окислительный стресс Повышение ангиотензина II Прокальцифицирующие стимулы (остеопротегерин и др.)	100 %	++	+/++
Обструкция	Узелки гидроксиапатита Образование хрящевой и костной ткани		+	++++

Пару десятилетий назад бытовало мнение, что у мужчин АС встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Сейчас современные исследования свидетельствуют о том, что и мужчины и женщины одинаково часто госпитализируются с этой болезнью [5].

Есть тенденция к тому, что среди молодых пациентов несколько больше мужчин, а среди пациентов постарше количество женщин возрастает. Но если сделать поправку на то, что у мужчин чаще имеется двустворчатый аортальный клапан (АК), пропорции выравниваются.

Патология

Имеются различия в клинических факторах, на клеточном и молекулярном уровне между началом и прогрессированием заболевания, а также между ними и конечной стадией (Табл 1).

Пациенты с нормальными створками, но имеющие риск АС — это отправная точка в патологических процессах. У какого количества пациентов с риском произойдет инициация, то есть следующая стадия, до сих пор не ясно. Склероз связан с различными факторами, и основные — это повреждение эндотелия с продолжающимся воспалением и липидная инфильтрация [6]. У 10 — 15 процентов пациентов склероз аорты переходит в прогрессирующее поражение створок АК, и присоединяются ещё несколько путей заболевания [7]. Как только эти механизмы заболевания активируются, кальцификация створок приводит к тяжелому АС неминуемо у всех пациентов [7]. При конечной стадии заболевания кальцификация является преобладающим изменением ткани, приводящим к обструкции клапана.

Таким образом, только некоторые пути развития болезни имеют что-то общее с атеросклерозом, но, в целом, атеросклеротическим поражение АК назвать нельзя. Ведь в нём не принимают участие гладкомышечные клетки, не образуются кристаллы холестерина, бляшки, и тем более не происходит их разрыва. Вместо этого мы видим узлы кальцификации.

Следует опять сказать несколько слов о половых различиях. При условии одинаковой гемодинамической тяжести АС, у мужчин преобладает кальцификация, у женщин — фиброз. Это относится к общим закономерностям, обусловленным и генетическими различиями и гормональным статусом, приводящими к различной патофизиологии, но тем не менее, к одинаковой гемодинамической тяжести [5].

Гемодинамика

Гемодинамические явления, которые рассматривают в контексте АС, это явления, возникающие при потоке жидкости через трубку, имеющую локальное сужение и изначально описываемые уравнениями непрерывности, Бернулли и эффектом Вентури. В соответствии с этим, говорят о вена контракта (для определения тяжести имеет значение эффективная площадь отверстия, которая меньше геометрической), максимальной скорости кровотока (чем тяжелее стеноз, тем она выше), градиенте давления (чем больше выражен АС, тем градиент выше) [8].

В клинических условиях градиент давления, максимальную скорость кровотока и площадь сечения можно измерить либо с помощью доплеровской эхокардиографии с использованием уравнения непрерывности, либо путем катетеризации левых отделов сердца с использованием формулы Горлина. Есть расхождения между результатами доплеровского исследования и катетеризации. Всё дело в том, что при катетеризации точка, в которой помещается измеряющий катетер, располагается дальше по течению от вена контракта, поэтому DP меньше и вычисленная площадь больше (рис.1).

Проблемы таких несоответствий в диагностике известны довольно давно, и в настоящее время в том числе идут работы по этому поводу, например, предлагаются новые индексы, такие как индекс потери энергии, градиент восстановления давления и тому подобное, и те, которые доказали свою при-

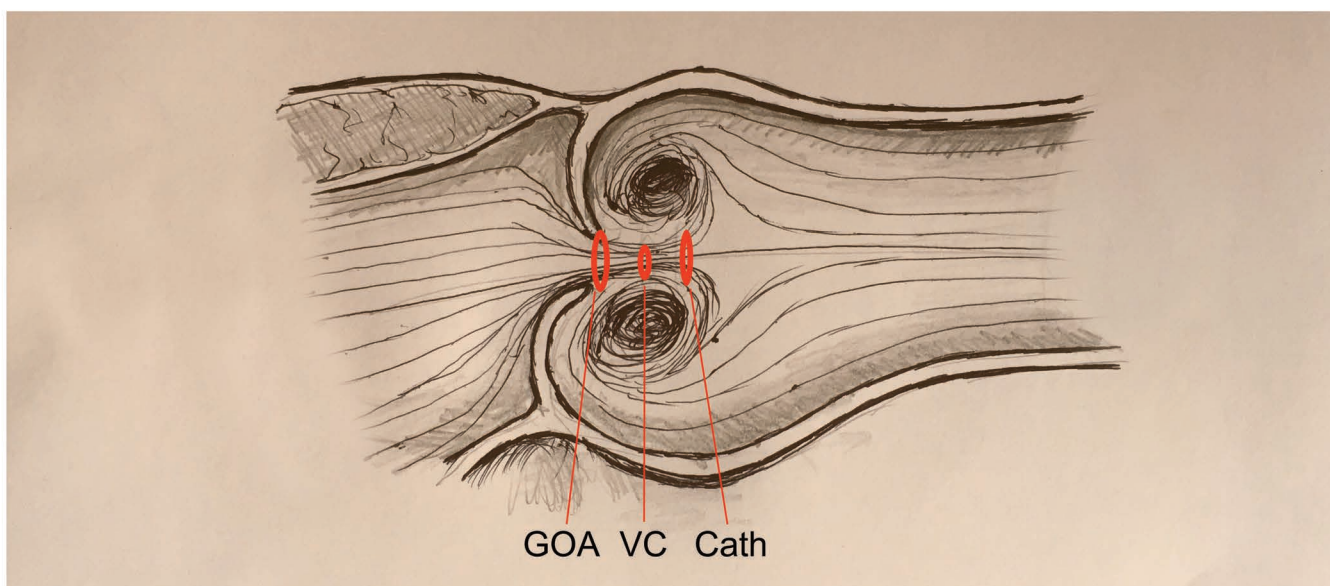


Рис. 1. Ток крови через аортальный клапан. Геометрическое (GOA), эффективное (вена контракта, VC) отверстия, отверстие, оцениваемое при катетеризации (Cath) и восстановление давления. Видны вихри потока.

Fig. 1. Blood flow through the aortic valve. Geometric (GOA), effective (vena contracta, VC) orifice, orifice estimated by catheterization (Cath) and pressure recovery. There are vortices here.

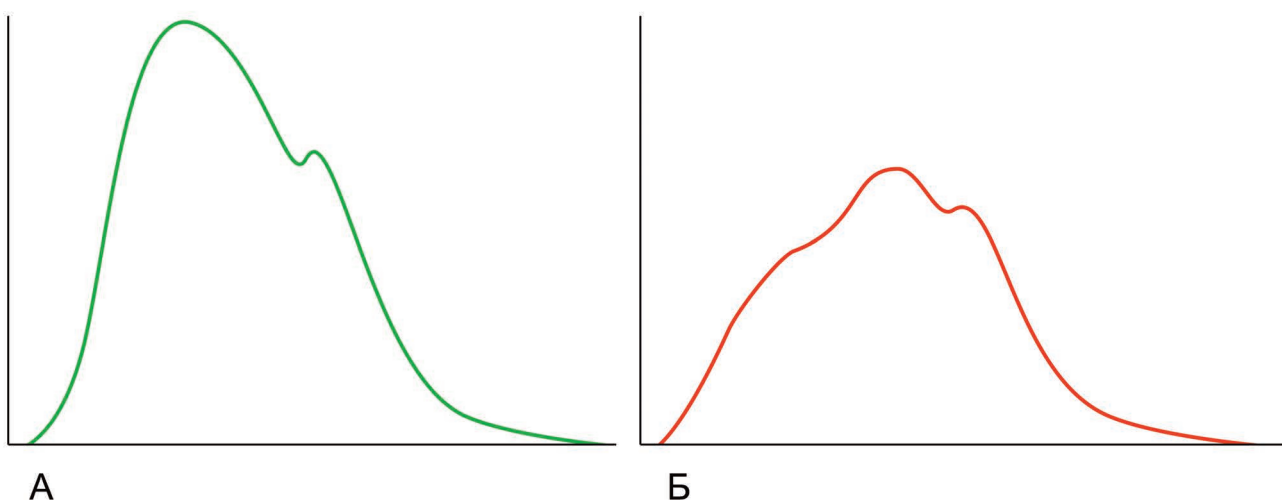


Рис. 2. Пульсовые волны. А – в норме; Б – pulsus parvus et tardus.
Fig 2. Pulse waves. А – normal; Б – pulsus parvus et tardus.

менимость и значимость фигурируют в рекомендациях по эхокардиографической оценке АС [9].

Восстановление давления на участке после стеноза происходит не полностью, так как часть кинетической энергии уходит на турбулентность (вихри), и чем больше диаметр аорты после стеноза или соотношение с сечением вена контракта, тем больше потери энергии [10]. Учитывая то, что аорта человека с возрастом постоянно увеличивается в диаметре, эти потери тоже увеличиваются. Это значит, что для создания такого же давления в артериальной системе, что и в более раннем периоде, ЛЖ с необходимо тратить всё больше и больше энергии. Иными словами, нагрузка давлением с возрастом растёт даже при сохраняющейся степени стеноза.

Особенности гемодинамики обуславливают специфическую форму пульсовой волны, всем известный pulsus parvus et tardus. Пульс становится более

слабым, низким (parvus), а пик систолической волны смещается на более поздний период (tardus) (рис 2).

Анализ пульсовых волн имеет ограниченное значение для физического обследования (пальпации). В инструментальной их регистрации, попытки внедрить которую делались в середине прошлого века, нет необходимости. Так, например, достаточно большое количество крупных исследований, пытающихся установить связь между наличием и тяжестью аортального стеноза и жёсткостью аорты, маркером которой является скорость пульсовой волны, не дали результатов, полезных для практики [11]; техники измерения скорости пульсовой волны при АС не работают. Возможно, есть смысл применять эти техники при первых стадиях/риске стеноза. Но и тут следует учитывать известные рекомендации американской коллегии кардиологов, о том, что для изучения пульсовых волн следует использовать

или томографию или инвазивные методы, не рекомендуются «прокси» методы, и категорически не рекомендуются осциллометрические устройства, с одной манжетой, они совершенно непригодны для медицинского применения [12]. Кроме этого, особенности пульсовых волн могут привести к неправильным показаниям при измерении артериального давления «осциллометрическим» способом [13].

Гемодинамические последствия

При симптомной стадии аортального стеноза его проявления в основном связаны с дисбалансом между увеличением гемодинамической нагрузки левого желудочка, а именно нагрузки давлением, с одной стороны, и способностью левого желудочка преодолевать это увеличение нагрузки в состоянии покоя. В случае стадии С (классификацию см. ниже) – во время тестов с физической нагрузкой. Повышение систолического давления в левом желудочке приводит к гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу [14].

Механические сигналы, возникающие при повышении давления, запускают каскад биологических реакций, включая экспрессию соответствующих генов, которые приводят к росту кардиомиоцитов [15]. Увеличение массы происходит из-за гипертрофии существующих миоцитов, а не из-за гиперплазии, то есть количество клеток не изменяется. Изменяется их ширина, саркомеров в них становится больше. Это увеличивает толщину стенки сердца, и поддерживает способность левого желудочка обеспечивать нужный для организма сердечный выброс (минутный объем).

Кроме этого, чтобы выдерживать повышенную биомеханическую нагрузку, рост миоцитов должен сопровождаться скоординированным увеличением окружающей соединительной ткани, а также ещё и капиллярных и нервных сетей. Фиброз, который возникает в результате увеличения синтеза коллагена миофибробластами в ответ на перегрузку давлением, имеет диффузное распределение в интерстиции и, было отмечено, что он обратим, хотя и не полностью, лишь частично, после восстановления клапана [16].

Таблица 2

Классификация тяжести аортального стеноза по адаптации исследования [19]

Severity of aortic stenosis according to the study [19]

Параметр	Степень		
	мягкий	умеренный	тяжелый
Скорость кровотока*, м/с	менее 3,0	3,0-4,0	более 4,0
Средний градиент, мм рт. ст.	менее 25	25-40	более 40
Площадь отверстия, см ²	более 1,5	1,0-1,5	менее 1,0
Индекс площади отверстия, см ² /м ²	-	-	менее 0,6

Примечание: имеется в виду максимальная скорость кровотока

Адаптивный ответ ЛЖ на перегрузку давлением при аортальном стенозе весьма неоднороден и может вызывать концентрическое ремоделирование, ассиметричное ремоделирование, эксцентричную или ассиметричную гипертрофию, концентрическую гипертрофию. На характер и величину ремоделирования и гипертрофии ЛЖ влияет не только тяжесть аортального стеноза, но и другие факторы, включая возраст, пол, генетические, метаболические факторы и сопутствующие ИБС или гипертензия [14].

Есть различия гемодинамических последствий у мужчин и женщин. При такой же степени стеноза у женщин, как правило, развивается концентрическое ремоделирование или гипертрофия, тогда как миокард у мужчин более склонен к развитию эксцентрической гипертрофии [5].

Не смотря на увеличение объема при гипертрофии, относительная «плотность» (если можно так выразиться) коронарных артериолярных сосудов увеличивается недостаточно, плюс к этому - повышенное трансмуральное давление в ЛЖ, которое приводит к увеличению сопротивления коронарных сосудов. Всё это вместе приводит к снижению резерва коронарного кровотока, и следовательно, к ограничению способности коронарного кровообращения соответствовать потребности миокарда в кислороде, особенно во время физических нагрузок. А если есть несоответствие кровообращения потребности в кислороде – возникают симптомы ишемии. При этом коронарные артерии могут быть и нормальными при коронарографии. Кроме этого, такие симптомы могут исчезать после восстановления клапана, то есть снятия нагрузки давлением [14]. Когда ишемия постоянно повторяется, это приводит к апоптозу миоцитов и развитию «замещающего» фиброза миокарда. Этот тип фиброза возникает преимущественно в субэндокардиальном и срединном слоях стенки ЛЖ как раз из-за того, что повышено трансмуральное давление. Как правило, такой фиброз необратим после снятия перегрузки ЛЖ давлением [16, 17].

По мере прогрессирования стеноза и фиброза ухудшается диастолическая функция ЛЖ, что проявляется в повышении давления наполнения. Следующее за этим последствие — это повышение давления в левом предсердии, из-за функциональной митральной регургитации, увеличение левого предсердия и лёгочная гипертензия [14, 18].

Тяжесть аортального стеноза

В текущих клинических рекомендациях Минздрава РФ по АС для классификации тяжести стеноза, как в них сообщается, использованы данные исследования 123 пациентов, проводившегося Otto K и соавторами в 1989 – 1995 годах [19]. Классификация довольно проста: три степени тяжести, в зависимости от скорости кровотока, градиента, площади отверстия и индекса площади в случае тяжёлой степени (табл. 2).

Имеется классификация, которая учитывает анатомию клапанов, гемодинамику, гемодинамические последствия и симптомы. Классификация приведена в одних из самых современных (на момент

Таблица 2

Стадийная классификация аортального стеноза по [8]
Stages of aortic stenosis according to [8]

Тяжесть	Определение	Анатомия	Гемодинамика	Гемодинамические последствия	Симптомы
A	В группе риска	Двустворчатый АК (или другая врожденная аномалия) Склероз АК	$V_{\max} < 2$ м/с при нормальном движении створки	Нет	Нет
B	Прогрессирующий	От легкой до умеренной кальцификации / фиброза створок двустворчатого или трехстворчатого клапана с некоторым снижением систолического движения или ревматические клапанные изменения с комиссуральным сращением	Легкие изменения: $V_{\max}$ 2,0–2,9 м/с или среднее $\Delta P < 20$ мм рт. Умеренные: $V_{\max}$ 3,0–3,9 м/с или среднее ΔP 20–39 мм рт.	Может присутствовать ранняя диастолическая дисфункция ЛЖ Нормальная ФВЛЖ	Нет
C: Бессимптомный тяжёлый					
C1	Бессимптомный тяжёлый	Тяжелая кальцификация / фиброз створок или врожденный стеноз с сильно уменьшенным раскрытием створок	$V_{\max} \geq 4$ м/с или среднее $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. AVA (площадь отверстия) обычно составляет $\leq 1,0$ см ² (или AVAi 0,6 см ² /м ²), но не требуется для определения тяжелого АС. Очень тяжелый АС – это $V_{\max} \geq 5$ м/с или среднее $\Delta P \geq 60$ мм рт. ст.	Диастолическая дисфункция ЛЖ Легкая гипертрофия ЛЖ Нормальная ФВЛЖ	Нет Для подтверждения целесообразно выполнять тесты с физнагрузкой.
C2	Бессимптомный тяжёлый АС с систолической дисфункцией ЛЖ	Тяжелая кальцификация / фиброз створок или врожденный стеноз с сильно уменьшенным раскрытием створок	$V_{\max} \geq 4$ м/с или среднее $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. AVA обычно составляет $\leq 1,0$ см ² (или AVAi 0,6 см ² /м ²), но не требуется для определения тяжелого АС.	ФВЛЖ <50%	Нет
D: Симптомный тяжёлый					
D1	Симптомный тяжёлый с высоким градиентом	Тяжелая кальцификация / фиброз створок или врожденный стеноз с сильно уменьшенным раскрытием створок	$V_{\max}$ в аорте ≥ 4 м/с или среднее $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. AVA обычно $\leq 1,0$ см ² (или AVAi $\leq 0,6$ см ² /м ²), но может быть больше при сочетании с регургитацией	Диастолическая дисфункция ЛЖ Гипертрофия ЛЖ Может присутствовать легочная гипертензия.	Одышка при нагрузке, снижение ТФН или НК. Стенокардия напряжения. Синкопы или пресинкопы при физнагрузке
D2	Симптомный тяжёлый с низким потоком и низким градиентом со сниженной ФВЛЖ	Тяжелая кальцификация / фиброз створок с сильно уменьшенным раскрытием створок	AVA $\leq 1,0$ см ² при $V_{\max}$ покоя < 4 м/с или средней $\Delta P < 40$ мм рт. ст. Стресс-эхоКГ с добутином показывает AVA $< 1,0$ см ² с $V_{\max} \geq 4$ м/с при любой скорости потока	Диастолическая дисфункция ЛЖ Гипертрофия ЛЖ ФВЛЖ <50%	НК. Стенокардия. Синкопы или пресинкопы.
D3	Симптомный тяжёлый с низким градиентом с нормальной ФВЛЖ или парадоксальный тяжёлый с низким потоком	Тяжелая кальцификация / фиброз створок с сильно уменьшенным раскрытием створок	AVA $\leq 1,0$ см ² (индексированная AVA $\leq 0,6$ см ² / м ²) с $V_{\max} < 4$ м/с или средним $\Delta P < 40$ мм рт. ст. А ТАКЖЕ Индекс УО < 35 мл / м ² Измеряется у пациента с нормальным давлением (систолическое АД < 140 мм рт. ст.)	Увеличение относительной толщины стенки ЛЖ. Маленькая камера ЛЖ с низким УО. Рестриктивное диастолическое наполнение. ФВЛЖ ≥ 50 %	НК. Стенокардия. Синкопы или пресинкопы.

написания лекции) клинических рекомендациях по клапанной болезни сердца [8]. Можно увидеть, что она имеет практическую направленность, важна в определении диагностической и терапевтической тактики.

Нюансы диагностики

Первоначальная диагностика и плановое наблюдение при АС в основном соответствует общему подходу к клапанной болезни, предлагаемому современными клиническими рекомендациями [8, 9, 20, 21], однако есть некоторые особенности, характерные для АС.

В нашу эру широкого использования визуализирующих методик страдает проведение качественного осмотра. Технологии негативно влияют на навыки осмотра пациентов с АС даже у кардиологов, на что показывает недавнее исследование [22]. Результаты физикального обследования не обладают высокой точностью, однако, всё ещё есть основания полагать, что надлежащее физическое обследование играет роль в выявлении пациентов с аортальным стенозом и в оценке тяжести аортального стеноза. Так, *pulsus tardus* на сонной артерии и систолический шум могут указывать на более тяжелый аортальный стеноз, и иногда, несоответствие этой картины и данных эхокардиографии может служить поводом для того, чтобы предпринять дальнейшие шаги в диагностике [23].

Важно уделять внимание пациентам с фракцией выброса <50% и трансклапанной скоростью и градиентом ниже критических 4 м/с и 40 мм рт. ст. Врачу необходимо разобраться почему фракция выброса снижена: либо это первичная дисфункция левого желудочка, а стеноз умеренный, либо это дисфункция из-за стеноза и постнагрузки. Тут помогает стресс-ЭхоКГ с добутамином [14, 20]. Добутамин вводят не быстрее, чем 20 микрограмм на килограмм веса тела в минуту. Если это тяжёлая форма стеноза, и дисфункция связана с ним, то площадь сечения не изменяется, а максимальная скорость потока растёт. А если это умеренная форма стеноза, и есть первичная дисфункция левого желудочка, то площадь сечения отверстия будет увеличиваться, а трансаортальная скорость или градиент – только лишь умеренно изменяться. И есть ещё один вариант, когда при использовании добутамина не увеличивается ударный объём, то есть имеется недостаточность сократительного резерва.

Изучают также степень кальцификации клапана. В компьютерной томографии для этого используют шкалу Агатстона. Это особенно полезно у пациентов с низким потоком и низким градиентом и неясной степенью тяжести [24].

Целесообразно повторять ЭхоКГ, когда у пациентов при физикальном обследовании обнаруживается увеличение громкости шума, когда пик шума наступает позже в систолу, чем при прошлом наблюдении, или появляются симптомы. Повторять ЭхоКГ также нужно, например, перед внесердечным хирургическим вмешательством или при беременности, при системной инфекции, анемии или желу-

дочно-кишечном кровотечении. В этих клинических условиях знание степени обструкции клапана и функции ЛЖ имеет решающее значение для оптимизации условий нагрузки и поддержания нормального сердечного выброса [21].

В подгруппе бессимптомных пациентов с тяжёлым АС тестирование с физической нагрузкой может дать дополнительную диагностическую и прогностическую информацию, но его не следует проводить у симптомных пациентов [14].

Всегда нужно помнить о потенциальной недооценке степени тяжести аортального стеноза, особенно при артериальной гипертензии [14]. При гипертензии градиент трансаортального давления ниже, чем при нормальном давлении. Если результаты доплеровского и даже инвазивного исследования указывают на умеренный стеноз у пациента с гипертензией, исследования следует повторить при адекватном контроле артериального давления, чтобы не пропустить тяжёлый АС. А в идеале исследования нужно делать, изначально предварительно нормализовав артериальное давление. Есть спорные моменты, касающиеся измерений артериального давления при АС. Современные документы, принятые европейскими экспертами, содержат сведения по терапевтическим тактикам, основанных на клинических измерениях артериального давления. В этой связи, диагностическая ценность внеофисных методов, таких как амбулаторное (суточное) мониторирование АД, без достаточного количества клинических испытаний, остаётся пока неясной [25]. Таким образом, если врач принимает решение использовать рекомендованную терапевтическую тактику, то он должен также применять клинические измерения АД, на основе которых доказана эффективность этой тактики. Кроме этого, необходимо помнить о потенциальной возможности искажения результатов при применении осциллометрических устройств, о чём сообщалось выше.

Вопросы консервативного лечения

В целом, медикаментозная терапия не тормозит прогрессирование заболевания у пациентов с АС. Ничто не превосходит замену клапана у пациентов с тяжёлым симптомным стенозом [7, 14, 20, 21]. Следовательно, чрезвычайно важно рекомендовать пациентам незамедлительно сообщать о развитии симптомов, ведь это связано с увеличением риска внезапной смерти. Пока пациенты бессимптомны, рекомендуется оценка и лечение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с установленными клиническими рекомендациями, и в основном это рекомендации по лечению гипертензии и гиперлипидемии.

Гипертензия часто встречается у пациентов с аортальным стенозом, и, что влияет отрицательно на прогноз, она, в сочетании с обструкцией клапана, увеличивает общую перегрузку давлением на ЛЖ и связана с более неблагоприятным гипертрофическим его ремоделированием [25]. Хотя адекватный медикаментозный контроль гипертензии не может умень-

шить количество явлений, связанных с АС, но всё-таки это лечение необходимо, чтобы избежать тех сосудистых событий, которые связаны именно с гипертензией. Пока нет какого-либо одного класса лекарств, который был бы признан предпочтительным для лечения гипертензии у пациентов с аортальным стенозом. Ряд рекомендаций и учебников пишут, что можно рассмотреть ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), поскольку ренин-ангиотензиновая система активируется в клапане и желудочке пациентов. Дополнительным плюсом ингибиторов АПФ является их положительное действие в отношении фиброза [14, 25].

Есть традиционное мнение о том, что аортальный стеноз – это заболевание с фиксированной постнагрузкой, поэтому часто наблюдается опасение при лечении гипертензии, из-за того, что вазодилатация не будет компенсирована увеличением ударного объема. Но, кажется в последние годы эти опасения развеиваются [21].

Но нужно иметь в виду и другие сопутствующие заболевания. Так, ишемическая болезнь сердца, или согласно современной терминологии, хронические коронарные синдромы, часто встречается у пациентов с аортальным синдромом. Следует соблюдать рекомендации по первичной и вторичной профилактике, и назначать, например, статины (статины никак не влияют на скорость прогрессирования аортального стеноза). Возвращаясь к вазодилатации, нужно обратить внимание, например, на европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома, утверждающих, что для нитратов пролонгированного действия и для пролонгированного нифедипина тяжёлый АС всё-таки является противопоказанием [26].

Но противоречий тут нет. Так, пациентам со стадией D2, а это люди со сниженной фракцией выброса, низким потоком и низким градиентом показано стрессЭхоКГ с добутамином, и у части таких пациентов, небольшой части, выявляется падение сократительного резерва (когда при пробе ни просвет, ни максимальная скорость, ни фракция выброса не увеличивается). Таким образом, если точно известно, что сократительный резерв низкий, то назначать вазодилататоры не стоит.

Фибрилляция или трепетание предсердий также может развиваться примерно у одной трети пожилых пациентов с АС, и чем больше увеличено левое предсердие из-за диастолической дисфункции, тем чаще. Когда такая аритмия при аортальном стенозе возникает, следует в первую очередь думать о вовлечении митрального клапана [14].

При фибрилляции предсердий учащенный желудочковый ритм может вызвать стенокардию. Утрата вклада предсердий в наполнение левого желудочка и внезапное падение сердечного выброса могут вызвать серьезную гипотензию [27]. В этом случае следует немедленно лечить фибрилляцию предсердий, и обычно предпринимают кардиоверсию. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у ранее бессимптомного пациента с тяжелым АС может быть маркером надвигающегося появления симптомов [8].

Есть некоторые особенности лечения сердечной недостаточности. Пациентам с сердечной недостаточностью обычно показана замена клапана, но до замены клапана уменьшить застойные явления и обеспечить некоторое облегчение симптомов могут диуретики. Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью попадают в отделения интенсивной терапии, и перед заменой клапана во время гемодинамического мониторинга применяется нитропруссид. Также и ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа обеспечивает резкое улучшение легочной и системной гемодинамики, что приводит к бивентрикулярной разгрузке, что улучшает гемодинамический статус пациента, позволяя выполнять процедуру по вмешательству на клапан более безопасно [8, 21].

Заключение

Современные достижения во вмешательствах на аортальном клапане, включая транскатетерную терапию, не уменьшили, а напротив, увеличили важность правильной диагностики, классификации аортального стеноза. Практикующие терапевты должны быть знакомы с основными диагностическими принципами, патофизиологическими аспектами, вопросами консервативного лечения, относящимися к пациентам с АС. Это должно снизить бремя АС для нашего общества.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.L., Vermeer F., Boersma E., Ravaut P., Vahanian A. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart. J.* 2003;24;13:1231-1243.
2. Sliwa K., Carrington M., Mayosi B.M., Zigiriadis E., Mvungi R., Stewart S. Incidence and Characteristics of Newly Diagnosed Rheumatic Heart Disease in Urban African Adults: Insights from the Heart of Soweto Study. *Eur. Heart. J.* 2010;31;6:719-727.
3. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation.* 2020;141;21:1670-1680.
4. Thaden J.J., Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014;56;6:565-571.
5. Côté N., Clavel M.A. Sex Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Aortic Stenosis. *Cardiol. Clin.* 2020;38;1:129-138.
6. Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P., Iung B., Lancellotti P., Otto C.M., Pibarot P. Calcific Aortic Stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16006.
7. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis - from Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N. Engl. J. Med.* 2014;371;8:744-756.
8. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143;5:e72-e227.
9. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: a Focused Update from the European Association of Cardiovas-

- cular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart. J. Cardiovasc Imaging*. 2017;18;3:254-275.
10. Abbas A.E., Pibarot P. Hemodynamic Characterization of Aortic Stenosis States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93;5:1002-1023.
 11. Gardikioti V., Terentes-Printzios D., Iliopoulos D., Aznaouridis K., Sigala E., Tsioufis K., Vlachopoulos C. Arterial Biomarkers in the Evaluation, Management and Prognosis of Aortic Stenosis. *Atherosclerosis*. 2021;332:1-15.
 12. Segers P., Rietzschel E.R., Chirinos J.A. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2020;40;5:1034-1043.
 13. Sharman J.E., Tan I., Stergiou G.S., et al. Automated 'oscillometric' Blood Pressure Measuring Devices: how They Work and what They Measure. *J. Hum. Hypertens*. 2022.
 14. Otto C.M., Bonow R.O. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, PA, Elsevier Health Sciences, 2021. 488 p.
 15. Stadiotti I., Santoro R., Scopece A., et al. Pressure Overload Activates DNA-Damage Response in Cardiac Stromal Cells: A Novel Mechanism Behind Heart Failure With Preserved Ejection Fraction? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:878268.
 16. Sudo M., Shamekhi J., Sedaghat A., et al. Predictive Value of the Fibrosis-4 Index in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Clin Res Cardiol*. 2022. doi: 10.1007/s00392-022-02055-6.
 17. Suzuki W., Nakano Y., Ando H., Takashima H., Amano T. Dynamic Changes in Coronary Flow Pattern During Transcatheter Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis. *JACC Case Rep*. 2021;3;13:1480-1482.
 18. Boxhammer E., Paar V., Jirak P., et al. Main Pulmonary Artery Diameter in Combination with Cardiovascular Biomarkers. New Possibilities to Identify Pulmonary Hypertension in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis? *Minerva Med*. 2022. Doi: 10.23736/S0026-4806.22.08167-8.
 19. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E., et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation*. 1997;95;9:2262-2270.
 20. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества кардиологов и европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии: Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2018. № 7. С. 103-155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155>. [The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;7:103-155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155> (In Russ.)].
 21. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur. Heart. J*. 2022;43;7:561-632.
 22. Sztajzel J.M., Picard-Kossovsky M., Lerch R., Vuille C., Sarasin F.P. Accuracy of Cardiac Auscultation in the Era of Doppler-Echocardiography: a Comparison between Cardiologists and Internists. *Int. J. Cardiol*. 2010;138;3:308-310.
 23. Argulian E., Windecker S., Messerli F.H. Misconceptions and Facts About Aortic Stenosis. *Am. J. Med*. 2017;130;4:398-402.
 24. Katagiri Y., Yamasaki K., Hatanaka N., et al. Revisiting the Aortic Valve Calcium Score in Evaluating the Severity of Aortic Stenosis in Japanese Patients - A Single-Center Study. *Circ. Rep*. 2022;4;6:274-284.
 25. Mancusi C., de Simone G., Brguljan Hitij J., et al. Management of Patients with Combined Arterial Hypertension and Aortic Valve Stenosis: a Consensus Document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart. J. Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7;3:242-250.
 26. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur. Heart. J*. 2020;41;3:407-477.
 27. Parikh K., Dizon J., Biviano A. Revisiting Atrial Fibrillation in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7;4:459-469.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 01.08.2022. **Принята к публикации:** 28.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 01.08.2022. **Accepted for publication:** 28.08.2022

М.А. Шестопалова, Т.А. Галкина, С.В. Лищук

АНГИОМИОЛИПОМА НОСА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Шестопалова Марьям Абдулмажидовна: mayama05@rambler.ru

Резюме

Ангиомиолипома (АМЛ) редкая доброкачественная опухоль, происходящая из мезенхиальной ткани [1]. Чаще всего эта опухоль поражает почки и составляет 0,3–3 % [1,2,3]. Внепочечные АМЛ наблюдаются очень редко (в литературе описано около 40 случаев). После почек чаще всего АМЛ обнаруживают в печени, далее в порядке убывания: в матке, головном мозге, влагалище, половом члене, носовой полости, твердом небе, брюшной стенке, фаллопиевых трубах, семенном канатике, толстой кишке, забрюшинном пространстве [4].

На сегодняшний день официально зарегистрировано шесть случаев АМЛ полости носа [5,6]. Как правило, они представляют собой гамартмные поражения, содержащие гладкие мышцы, сосудистую сеть и зрелую жировую ткань.

В данном случае приведено клиническое наблюдение пациента с такой редко встречающейся патологией, как АМЛ полости носа. Использование комплекса гистологических и иммуногистохимических методов диагностики позволяет поставить верный диагноз.

Ключевые слова: ангиомиолипома; гамартома; полость носа; хирургические вмешательства в носу

Для цитирования: Шестопалова М.А., Галкина Т.А., Лищук С.В. Ангиомиолипома носа (клинический случай) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 54–57. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-54-57

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-54-57

M.A. Shestopalova, T.A. Galkina, S.V. Lischuk

Nasal Angiomyolipoma (Clinical Case)

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Maryam Abdulmashidovna Shestopalova: mayama05@rambler.ru

Abstract

Angiomyolipoma (AML) is a rare benign tumor originating from mesenchymal tissue [1]. Most often, this tumor affects the kidneys and is 0.3–3% [1-3]. Extrarenal AML is observed very rarely (about 40 cases have been described in the literature). After the kidneys, AML is most often found in the liver, then in descending order: in the uterus, brain, vagina, penis, nasal cavity, hard palate, abdominal wall, fallopian tubes, spermatic cord, colon, retroperitoneal space. To date, 6 cases of AML of the nasal cavity have been officially registered []. As a rule, they are hamartomatous lesions containing smooth muscles, vascular network and mature adipose tissue. This article presents a clinical observation of a patient with such a rare pathology as AML of the nasal cavity. The use of a complex of histological and immunohistochemical diagnostic methods makes it possible to make the correct diagnosis

Keywords: angiomyolipoma; hamartoma; nasal cavity; nasal surgical procedures

For citation: Shestopalova MA, Galkina TA, Lischuk SV. Nasal Angiomyolipoma (Clinical Case) A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:54-57. In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-54-57

Доброкачественные новообразования полости носа — это группа патологических новообразований, локализирующихся в носу, которым не свойственно наличие метастазов и злокачественный рост. Такие новообразования могут образоваться из любых тканей, в отличие от сарком и карцином, их морфологическое происхождение можно определить при микроскопической диагностике.

Доброкачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух вначале имеют бессимптомное течение [7]. По мере роста новообразования могут демонстрировать яркую клиническую картину по типу заложенности носа, дискомфорта в проекции пораженной пазухи, затруднения носового дыхания одной или двумя половинами носа, иногда носовое кровотечение и другие.

Диагностика доброкачественных патологических процессов в условиях современного оториноларингологического стационара не вызывает особого труда. В настоящее время наиболее предпочтителен метод мультиспиральной компьютерной томографии и 3D-компьютерной томографии околоносовых пазух [9]. Данный метод исследования помогает более детально определить локализацию патологического процесса, верифицировать последний, оценить границы образования, их соотношение с окружающими структурами, повреждение или разрушение прилежащих органов и тканей [8, 9] и составить более четкий план хода оперативного вмешательства [10]. При отсутствии необходимости хирургического лечения компьютерная томография позволяет также оценить эффективность консервативной терапии.

Как правило, лечение доброкачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух (ОНП) в стадию клинических проявлений в основном хирургическое.

В данной статье представлено наше клиническое наблюдение за пациентом с редкой доброкачественной опухолью полости носа - ангиомиолипомой полости носа.

Пациент Д., 70 лет, поступил в клинику в феврале 2022 года с диагнозом: Доброкачественное новообразование полости носа. Медикаментозно-зависимый ринит. Деформация перегородки носа. Пациент был госпитализирован в оториноларингологическое отделение ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России для обследования и дальнейшего лечения.

На момент поступления пациент предъявлял жалобы на затруднение носового дыхания, заложенность носа, больше слева, выделения из носа с примесью крови, зависимость от деконгестантов. Из данных анамнеза известно, что жалобы беспокоят более 1 года. С целью облегчения носового дыхания на ночь использовал деконгестанты. В настоящее время эффект после деконгестантов значительно сократился по времени, использует до 2-3 раз за ночь и более 5 раз в течение дня. Консультирован врачом оториноларингологом. В ходе осмотра и по данным КТ ОНП диагностировано новообразование преддверия полости носа слева, в связи с чем пациент был направлен для дальнейшего обследования и лечения в отделение оториноларингологии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

При осмотре пациента в отделении: форма наружного носа и область ОНП не изменены, пальпация и перкуссия б/б. При эндоскопии полости носа отмечается, что слизистая оболочка полости носа розовая с явлениями субатрофии. В носовых ходах патологического отделяемого нет. Перегородка носа смещена влево от средней оси в передних отделах. Нижние носовые раковины пастозные, справа: гипертрофирована, при анемизации сокращается; слева: под нижней носовой раковиной определяется новообразование розового цвета, с бугристой поверхностью, в передних отделах покрыто геморрагическими корочками, на обозримом участке до 0.8 см в диаметре. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон, больше слева.

По данным КТ ОНП с в/в контрастированием в просвете нижнего носового хода слева (между медиальной костной стенкой верхнечелюстной пазухи и носовой перегородкой, сверху ограничена нижней носовой раковиной) определяется объемное образование неоднородной структуры с преобладанием жировой компоненты, obturiрует просвет, размеры: аксиальные 25,1×11,4 мм, коронарный 22,5 мм. При контрастировании отмечается неоднородное накопление контраста до +130 едН (преимущественно по контуру и в передних отделах), жировая компонента накапливает до +4 едН. В отсроченную фазу отмечается частичное вымывание контраста. Пневматизация ОНП не изменена, отмечается незначительное утолщение слизистой по нижней стенке правой верхнечелюстной пазухи толщиной до 3 мм. Носовая перегородка выражено отклонена влево на уровне среднего носового хода, в том числе за счет костного шипа до 7-8 мм (рис. 1: а, б, в).

Учитывая данные осмотра и КТ ОНП с в/в контрастированием, жалобы и анамнез пациента, 28.02.22 г. под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) выполнено хирургическое вмешательство в объеме эндоскопического эндоназального удаления доброкачественного новообразования полости носа слева, кристотомия и двусторонняя подслизистая вазотомия нижних носовых раковин.

Макроскопически опухоль представлена узлом мягкоэластичной консистенции размером 2×1,5×1,2 см. На разрезе ткань опухоли однородного желтоватого вида с белесоватой капсулой, толщиной до 0.2 см.

Гистологическое описание: присланное полиповидное образование представлено тремя компонентами: разрастаниями зрелой жировой ткани, пучками гладких мышц и толстостенными сосудами с гиалинозом. По периферии образования определяется небольшой участок фиброзированной слизистой с диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, выстланный респираторным эпителием с плоскоклеточной метаплазией.

Описанные морфологические изменения более всего соответствуют ангиомиолипоме.

Для подтверждения диагноза проводится иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

ИГХ исследование проводилось на срезах с парафинового блока на автоматическом иммуноштейнере

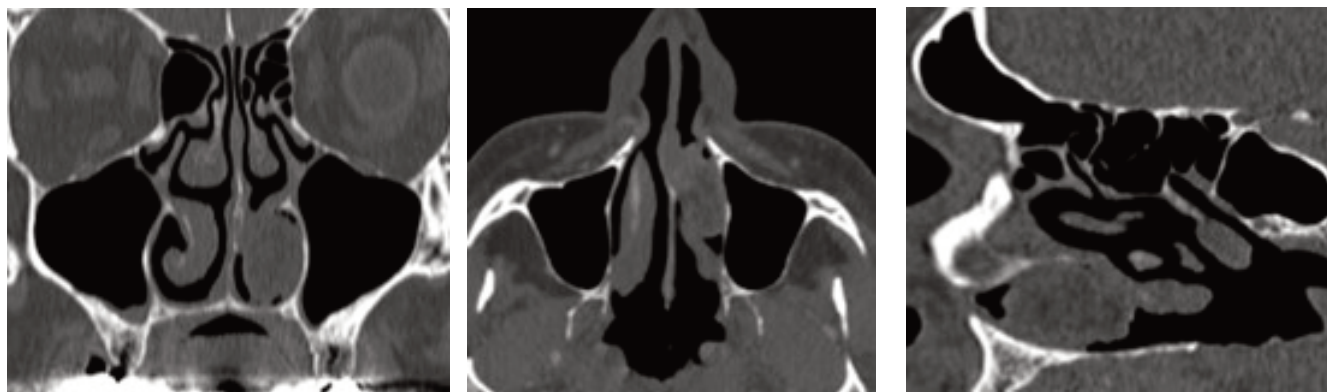


Рис. 1. Компьютерная томография ОНП (а - фронтальная проекция; б - аксиальная проекция; в - сагиттальная проекция).
Fig. 1. Computed tomography of the paranasal sinuses (a - frontal projection; b - axial projection; c - sagittal projection).

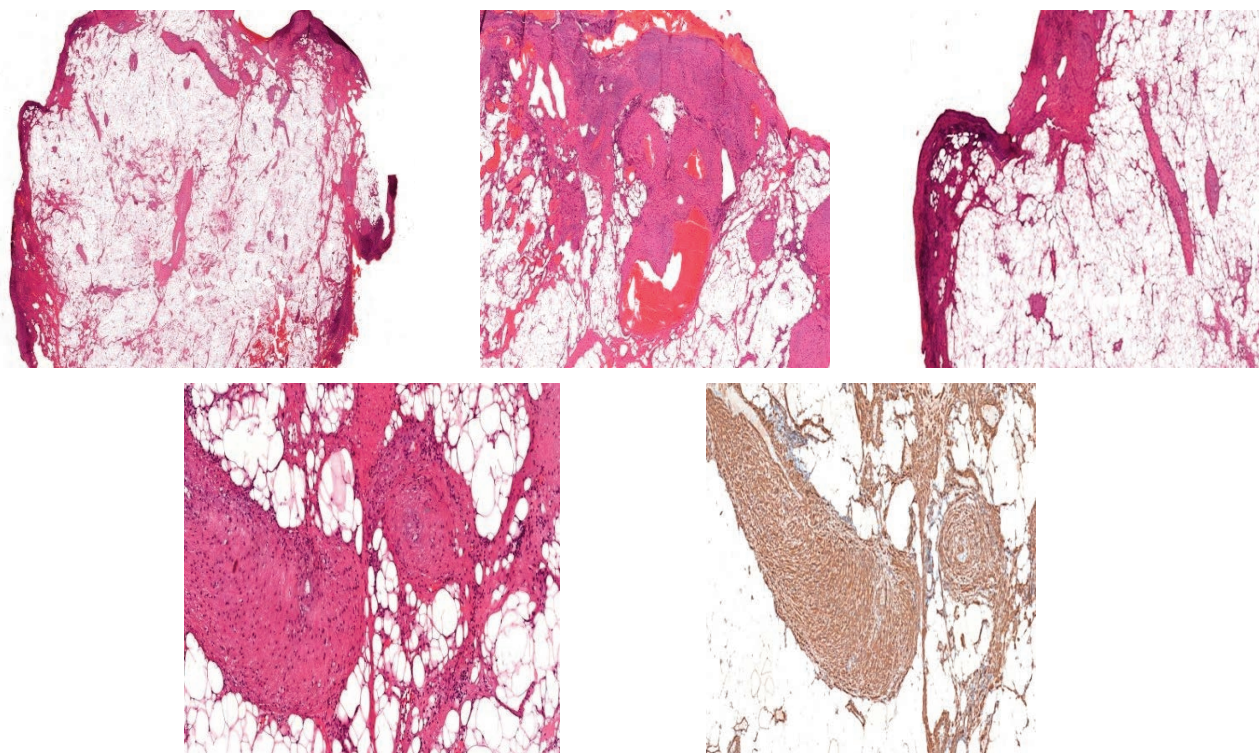


Рис. 1. Гистологические микропрепараты:

2а - полиповидное образование представлено тремя компонентами: разрастаниями зрелой жировой ткани, пучками гладких мышц и толстостенными сосудами (окраска Гематоксилин-Эозин, ув. x10);

2б - толстостенные сосуды с утолщенной стенкой за счет перicytic компоновки пучков гладких мышц (окраска Гематоксилин-Эозин, ув. x40);

2в - новообразование частично покрыто респираторным эпителием, частично с эрозированной поверхностью (окраска Гематоксилин-Эозин, ув. x40);

2г - новообразование частично покрыто респираторным эпителием, частично с эрозированной поверхностью (окраска Гематоксилин-Эозин, ув. x100);

2д - SMA - ИГХ экспрессия гладкомышечного актина (Smooth Muscle Actin) в утолщенных стенках сосудов.

Fig. 2. Histological slides:

2a - polypoid formation is represented by three components: growths of mature adipose tissue, smooth muscle bundles and thick-walled vessels (Hematoxylin-Eosin stain, magnification x10);

2b - thick-walled vessels with a thickened wall due to the pericytic arrangement of bundles of smooth smooth muscles (Hematoxylin-Eosin stain, x40 magnification)

2c - the neoplasm is partially covered with respiratory epithelium, partially with an eroded surface (Hematoxylin-Eosin stain, magnification x40);

2d - the neoplasm is partially covered with respiratory epithelium, partially with an eroded surface (Hematoxylin-Eosin stain, magnification x100);

e - SMA - IHC expression of smooth muscle actin (Smooth Muscle Actin) in thickened vessel walls.

Ventana BenchMark Ultra с использованием антител к Melanosome(HMB45), MART-1/melan A(A103), Actin, Muscle (HUC1-1), CD117/c-KIT (9.7). Результаты: В гладкомышечном компоненте опухоли определяется выраженной экспрессия SM Actin. Тучные клетки экспрессируют CD117. В клетках опухоли отсутствует экспрессия: HMB45, Melan-A (рис.2: а,б,в,г,д).

С учетом морфологической картины и результатов ИГХ-исследования в присланном материале - ангиомиолипома полости носа.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационная эластичная передняя тампонада носа удалена на 2-ые сутки после операции, силиконовые сплинты удалены на 3-и сутки после операции. В послеоперационном периоде пациент получал антибактериальную, обезболивающую, противоотечную и антикоагулянтную терапию, местно ирригационную терапию. Пациент выписан из стационара на 6-сутки в удовлетворительном состоянии с восстановленным носовым дыханием.

Заключение

Ангиомиолипома носа является достаточно редкой патологией. Представленное в данной статье собственное клиническое наблюдение демонстрирует возможности компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением в выявлении новообразований полости носа и их точной локализации, что позволило изначально предположить у пациента наличие доброкачественного новообразования. Хотя АМЛ является редким поражением, его следует учитывать при дифференциальной диагностике полиповидных образований в носу, особенно при одностороннем процессе.

Несмотря на все достоинства современных методов лучевой диагностики, окончательная верификация описанного патологического процесса возможна лишь при сочетании лучевых методов и комплексного морфологического исследования (гистологические и иммуногистохимические методы диагностики).

СОДЕРЖАНИЕ

1. Fegan J.E., Shah H.R., Mukunyadzi P., et al. Extrarenal Retroperitoneal Angiomyolipoma // *South Med. J.* 1997. V.90, No. 1. P. 59–62.
2. Oesterling J.E., Fishman E.K., Goldman S.M., Marshall F.F. The Management of Renal Angiomyolipoma // *J. Urol.* 1986. No. 135. P. 1121–1124.
3. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B., et al. Renal Angiomyolipoma: Further Immunophenotypic Characterization of an Expanding Morphologic Spectrum // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001. No. 125. P. 751–758.
4. Eble J.N. Angiomyolipoma of Kidney // *Semin. Diagn. Pathol.* 1998. No. 15. P. 21.
5. Perić A., Sotirović J., Folić M., Đurđević B.V. Angiomyolipoma Originating From the Nasal Vestibule: A Case Report // *Ear Nose Throat J.* 2021. DOI: 10.1177/01455613211036241.
6. Suna Erkiş, N Emrah Koçer, Semih Mumcu, Muzaffer Kanlikama. Nasal Angiomyolipoma // *Acta Otolaryngol.* 2005. V.125, No.4. P. 446–448.
7. Pierse J.E., Stern A. Benign Cysts and Tumors of the Paranasal Sinuses // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2012. V.24, No. 2. P. 249–264.
8. Захарченко А.Н. Современные методики неинвазивной диагностики доброкачественных новообразований полости носа, околоносовых пазух и носоглотки // *Российская оториноларингология.* 2001. № 1. С. 51–55.
9. Karpishchenko S.A., Osipenko E.V. Frontoethmoidal Osteoma: Diagnosis and Surgical Treatment // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014. V.20, No. 4. P. 11–13.
10. Зубарева А.А. Дифференциальная диагностика заболеваний околоносовых пазух с использованием магнитно-резонансной томографии // *Российская оториноларингология.* 2000. № 3. С. 125–130.

REFERENCES

1. Fegan J.E., Shah H.R., Mukunyadzi P., et al. Extrarenal Retroperitoneal Angiomyolipoma. *South Med. J.* 1997;90;1:59–62.
2. Oesterling J.E., Fishman E.K., Goldman S.M., Marshall F.F. The Management of Renal Angiomyolipoma. *J. Urol.* 1986;135:1121–1124.
3. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B., et al. Renal Angiomyolipoma: Further Immunophenotypic Characterization of an Expanding Morphologic Spectrum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001;125:751–758.
4. Eble J.N. Angiomyolipoma of Kidney. *Semin. Diagn. Pathol.* 1998;15:21.
5. Perić A., Sotirović J., Folić M., Đurđević B.V. Angiomyolipoma Originating From the Nasal Vestibule: A Case Report. *Ear Nose Throat J.* 2021. DOI: 10.1177/01455613211036241.
6. Suna Erkiş, N Emrah Koçer, Semih Mumcu, Muzaffer Kanlikama. Nasal Angiomyolipoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125;4:446–448.
7. Pierse J.E., Stern A. Benign Cysts and Tumors of the Paranasal Sinuses. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2012;24;2:249–264.
8. Zakharchenko A.N. Modern Methods of Non-Invasive Diagnostics of Benign Neoplasms of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Nasopharynx. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2001;1:51–55 (In Russ.).
9. Karpishchenko S.A., Osipenko E.V. Frontoethmoidal Osteoma: Diagnosis and Surgical Treatment. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014;20;4:11–13.
10. Zubareva A.A. Differential Diagnosis of Diseases of the Paranasal Sinuses Using Magnetic Resonance Imaging. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2000;3:125–130 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 15.12.2022. **Принята к публикации:** 17.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 15.12.2023. **Accepted for publication:** 17.01.2023

М.А. Шехтер, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

**ТУБУЛОКИСТОЗНАЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Шехтер Мария Александровна: shehter@pathologeek.ru

Резюме

Тубулокистозная карцинома (ТКК) почки – это редкая злокачественная опухоль эпителиальной природы с уникальными морфологическими признаками и благоприятным течением, практически не склонная к развитию рецидивов и метастазированию. В статье приведены данные литературы и описано собственное наблюдение тубулокистозной карциномы почки у женщины 65 лет. Показаны трудности дифференциальной диагностики с другими кистозными опухолями почки.

Ключевые слова: тубулокистозная карцинома, почка, кистозные опухоли, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Шехтер М.А., Дубова Е.А., Павлов К.А. Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома: клиническое наблюдение и обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 58–62. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-58-62

M.A. Shehter, E.A. Dubova, K.A. Pavlov

Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Shehter Mariya Alecsandrovna: shehter@pathologeek.ru

Abstract

Intravitreal injection is the method of administration of drugs into the eye by injection with a needle; the medication will be directly applied into the vitreous body. Compared to topical administration, this method allows to deliver medications to the targeted site, as the needle can directly pass through the anatomical eye barrier (e.g. cornea, conjunctiva and lens) and dynamic barrier (e.g. tears and aqueous humor). It could also minimize adverse drug effect to other body tissues via the systemic circulation, which could be a possible risk for intravenous injection of medications. Intravitreal injection was first mentioned in a study in 1911, in which the injection of air was used to repair a detached retina. Intravitreal injection has become more common and a surge in the number of injections performed could be seen. The risk of complications can be minimized if all prescriptions are followed. This article presents in detail the intravitreal injection technique, pre-treatment and post-treatment precautions. Also in this article describes ocular drug delivery systems which provide controlled release for the treatment of chronic diseases, and increase patient's and doctor's convenience to reduce the dosing frequency and invasive treatment.

Keywords: *Intravitreal Injection, age-related macular degeneration, diabetic macular edema, retinal vein occlusions*

For citation: Shehter MA, Dubova EA, Pavlov KA. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:58-62 (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-58-62

Тубулокистозная карцинома (ТКК) почки – редкая злокачественная опухоль почки, составляющая менее 1% от всех опухолей почек [1]. В 1956 году Masson P., французский патологоанатом, описал опухоль почки с клетками по типу «сапожных гвоздей» и назвал ее эпителиомой или карциномой Беллини (карцинома из протоков Беллини). Затем в 1994 году доктор Fargow J. назвал эту опухоль подтипом почечно-клеточной карциномы из собирательных трубочек [2]. В 1997 MacLennan с соавт. описал такую опухоль как высокодифференцированную карциному из собирательных трубочек [3]. Термин «тубулокистозная почечно-клеточная карцинома» впервые предложили Amin M.B. с соавт. в 2004 году на ежегодной встрече Американской и Канадской Академии патологии (USCAP) [4]. В 2010 году Американский объединенный комитет по изучению злокачествен-

ных опухолей признал ТКК отдельной формой рака почки и в 2012 ее включили в Ванкуверскую классификацию опухолей почки [5]. В 2004 ВОЗ еще относил ТКК к неклассифицируемому типу опухолей, и только в 2016 году она вошла в Классификацию ВОЗ в качестве самостоятельной формы почечно-клеточного рака [6, 2, 4, 3].

В профессиональной литературе описано не более 100 наблюдений данной опухоли. ТКК встречается преимущественно у мужчин, средний возраст которых составляет 56,6 лет [2, 7, 8]. Специфические для ТКК факторы риска не выявлены [5].

Около 60% ТКК почки обнаруживаются случайно при рутинном обследовании, при этом часто опухоль выявляют на ранних стадиях [1, 7]. Опухоль характеризуется благоприятным течением, а симптомы заболевания обычно отсутствуют [7]. Клинические про-

явления обычно возникают на поздних стадиях заболевания и включают боль или вздутие живота, гематурию, отеки ног и астению, иногда опухоль обнаруживается на терминальной стадии хронических заболеваний почек [1, 7, 9, 10]. Чаще опухоль расположена в левой почке и обычно вовлекает как корковое, так и мозговое вещество [1, 8, 7]. При лучевых методах исследования опухоль имеет вид многокамерного кистозного образования, относящегося к категориям II-IV по классификации кист почек по Bosniak. Следует отметить, что при лучевых методах исследования дифференциальный диагноз между тубулокистозной карциномой, мультилокулярной кистозной почечно-клеточной карциномой, кистозной нефромой взрослых и смешанными эпителиальными и стромальными опухолями затруднителен [7, 11, 3].

Приводим собственное наблюдение.

Женщина, 65 лет была госпитализирована в отделение онкоурологии ФМБЦ им А.И. Бурназяна для планового оперативного лечения по поводу объемного образования левой почки. Из анамнеза известно, что опухоль была обнаружено случайно при амбулаторном УЗ исследовании. Жалоб пациентка не предъявляла. Результаты лабораторных исследований в пределах нормы. В качестве сопутствующих заболеваний у пациентки имелись гипертоническая болезнь II стадии, риск 3б, хронический гастрит и эутиреоидный зоб. При КТ органов брюшной полости была выявлена кистозно-солидная опухоль левой почки, размером 1,6х1,4х1,5 см, располагающаяся ближе к передней поверхности верхней трети почки, неоднородно накапливающая контраст, без признаков поражения лимфатических узлов.

Пациентке была выполнена лапароскопическая резекция левой почки с тепловой ишемией.

На патоморфологическое исследование был прислан клиновидный фрагмент почки, рассеченный пополам, размерами 1,6х2,5х1,7 см; на разрезе определяется узел, диаметром 1,2 см, сероватого цвета губчатого вида.

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяется ткань почки с ростом опухоли в виде узла с относительно четкими границами, без капсулы. Опухоль представлена тубулярными и кистозными структурами (в том числе тесно прилежащими друг к другу), выстланными клетками с умеренно полиморфными ядрами, крупными эозинофильными ядрышками (хорошо различимыми при увеличении $\times 100$), обильной эозинофильной цитоплазмой (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определялась диффузная экспрессия Pax-8, CD10 и vimentin, очаговая экспрессия CK7 и CAIX, без экспрессии CD117 и CK20 (рис. 2).

Таким образом, на основании проведенных исследований было сделано заключение о наличии у пациентки тубулокистозной карциномы почки, максимальным размером 1,2 см, ограниченной почкой, что соответствовало pT1a.

В послеоперационном периоде у пациентки развилась массивная тромбоэмболия ветвей легочной артерии, источником которой стали тромбы вен голени, в связи с чем она была переведена в отделение кардиологии, где получала соответствующую терапию. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика. Через две недели после оперативного вмешательства пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение специалистов по месту жительства.

Впервые тубулокистозную карциному почки в классификации ВОЗ выделили в качестве самостоятельного подтипа почечно-клеточного рака в 2016 году [6], однако до сих пор данные о ней немногочисленны, поскольку встречается эта опухоль довольно редко.

Известно, что в большинстве наблюдений опухоль представлена одиночным хорошо отграниченным от ткани почки неинкапсулированным образованием. Размер опухоли варьирует от 0,7 до 21 см,

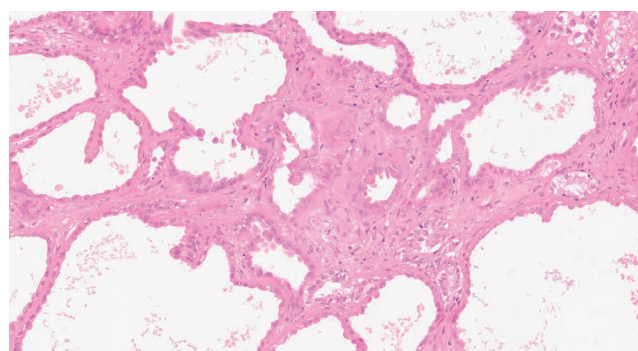
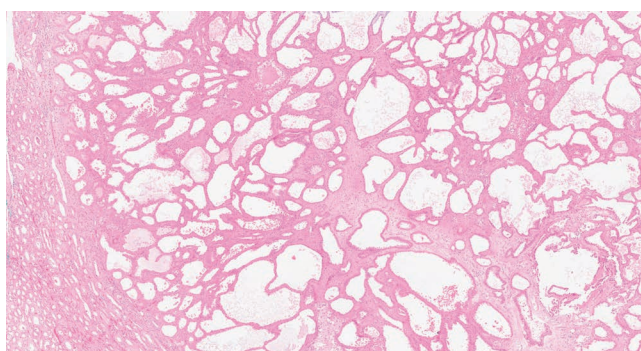


Рис. 1. Морфологическая картина тубулокистозной карциномы почки: а – тубулярные и кистозные структуры опухоли почки, $\times 40$; б – структуры опухоли выстланы клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, с полиморфными ядрами с крупными эозинофильными ядрышками, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Pathology of tubulocystic renal cell carcinoma. a – tubular and cystic structures, $\times 40$; b – tumor cell with abundant eosinophilic cytoplasm, polymorphic nuclei and large eosinophilic nucleoli, $\times 200$. H&E.

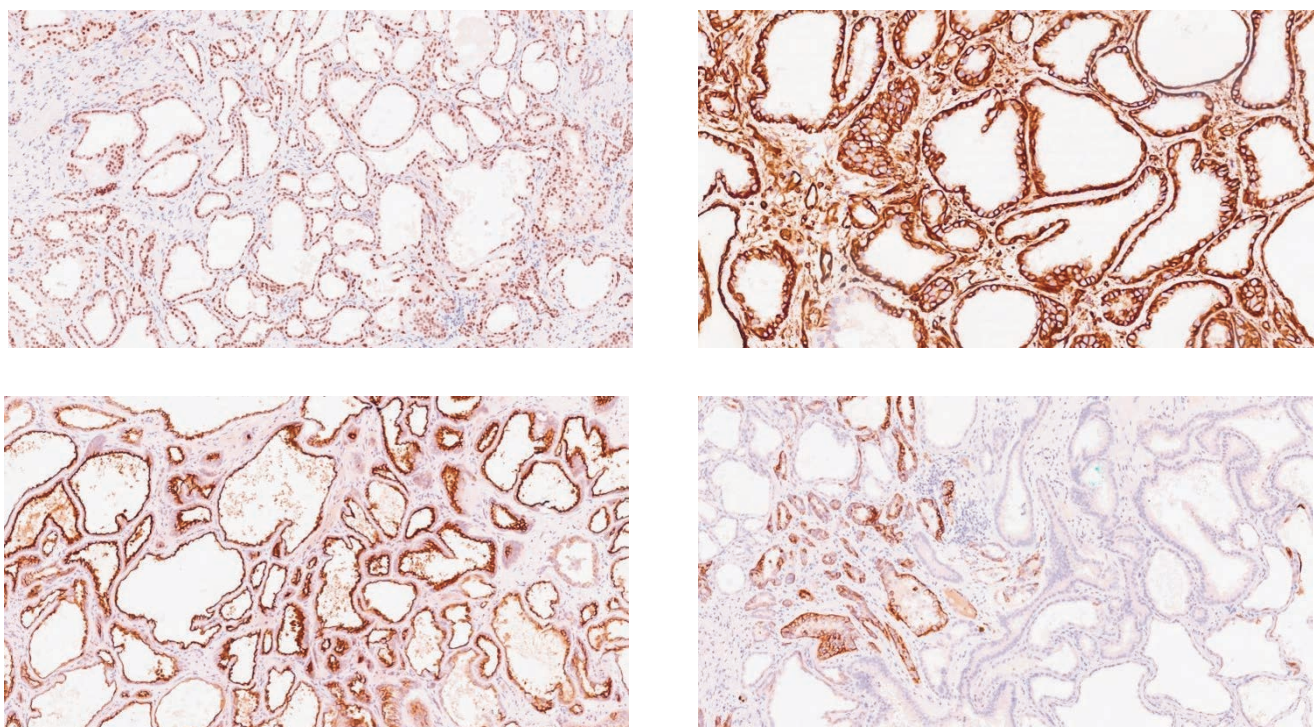


Рис. 2. Иммуногистохимическая характеристика тубулокистозной карциномы почки: а – экспрессия Pax-8 в ядрах клеток опухоли, x100; б – экспрессия виментина в опухолевых клетках, x200; в – экспрессия CD10 в опухолевых клетках, x100; г – очаговая экспрессия цитокератина 7, x100. Иммуногистохимический метод.

Fig. 2. Immunohistochemistry of tubulocystic renal cell carcinoma. а – Pax-8 expression, x200; б – CD10 expression, x100; в – CK7 focal expression, x100.

и в среднем составляет 4,2 см (медиана: 9 см); размер 40% опухолей – менее 2 см [1, 8, 12, 13]. На разрезе опухоль белесоватого или серого цвета, губчатого вида (т.н. вид «швейцарского сыра»), что объясняется множеством кист разного размера с прозрачным серозным или кровянистым жидким или желеобразным содержимым [1, 2, 12, 8, 13, 5].

При микроскопическом исследовании опухоль представлена мелкими и среднего размера тубулокистозными структурами, а также крупными кистами, выстланными одним слоем уплощенных, кубических или цилиндрических эпителиальных клеток. Могут встречаться клетки «в виде шляпок сапожных гвоздей». Ядра крупные, овальной или округлой формы с мелкозернистым хроматином и заметными крупными ядрышками [1, 2, 7, 8]. Цитоплазма клеток обильная эозинофильная, за счет чего опухоль может напоминать онкоцитому [1, 2, 8]. Строма опухоли фиброзная малоклеточная, местами гиалинизированная [1, 4]. Ранее предполагалось, что в опухоли допустимо наличие папиллярного компонента [6], однако в настоящее время принято, что сосочковые структуры, солидные участки, лимфососудистая инвазия, некрозы, кровоизлияния, десмоплазия стромы и значимая митотическая активность в истинных ТКК должны отсутствовать [1, 2, 12, 7, 8].

При иммуногистохимическом исследовании в большинстве опухолей определяется диффузная экспрессия Pax-8, AMACR, CK8, CK18, CK19, парвальбумина и виментина [7, 8, 4, 12]. Экспрессия CK20 и p63, также ядерная или цитоплазматическая экспрессия 2SC отсутствуют [4]. В некоторых опухолях

определяется очаговая экспрессия CK7, CD10, P504S, Pax-2, карбоангидразы IX и CK34bE12 [7, 8, 4, 13]. В работе Sarungbam J. с соавт. ни в одном из 9 наблюдений опухоли не было обнаружено мутаций в гене FH (фумаратгидратазы) [4], однако, Xing S. с соавт. полагают, что мутация в гене FH, обуславливающая инактивацию или снижение экспрессии этого гена у молодых пациентов, может быть признаком худшего прогноза [7].

Результаты ранних генетических исследований показали, что ТКК характеризуются наличием дополнительных копий 7 и 17 хромосом и утратой Y хромосомы, а по своим генетическим характеристикам эти опухоли близки к папиллярному почечно-клеточному раку [1, 9, 14, 15]. Однако, в 2015 году Tran T. с соавт. опубликовали данные о разных генетических профилях тубулокистозной и папиллярной карцином почки, описав отсутствие в ТКК трисомий по 7 и 17 хромосомам и выявив утрату 9 хромосомы [16]. J. Sarungbam с соавт. при секвенировании генома тубулокистозных карцином описали утрату 9 и/или Y хромосом и дополнительную копию 17 хромосомы [4]. По данным исследования Xing S. с соавт. генетический профиль ТКК характеризуется сочетанием утраты 9 или Y хромосомы и дополнительной копией 17 хромосомы [7]. Также в опухоли были выявлены мутации генов ABL1 и PDGFRA, которые редко встречаются в других типах почечно-клеточных карцином. Мутации генов FH, VHL, TSC1/2, MET и SDHB в ТКК отсутствуют [1, 11, 4, 7]. В сомнительных диагностических случаях именно резуль-

тат генетического исследования может стать решающим при проведении дифференциального диагноза между ТКК и другими опухолями [7].

Одним из спорных вопросов относительно ТКК является ее связь с папиллярной карциномой. Утрата Y хромосомы и дополнительная 17 хромосома, характерные и для папиллярной карциномы, теоретически свидетельствуют в пользу такого «родства». Однако существует слишком много факторов против этого: «истинная» ТКК имеет характерную морфологическую картину с полным отсутствием любых папиллярных структур [1, 4]. Кроме того, в настоящее время установлено, что большая часть ТКК с папиллярными структурами представляют собой карциномы с дефицитом фумаратгидратазы. Классический признак папиллярной карциномы 1 типа в виде дополнительной копии 7 хромосомы отсутствует в ТКК, тогда как утрата 9 хромосомы, характерная для ТКК, при папиллярной карциноме не наблюдается [8]. Таким образом, на сегодняшний день типичным генетическим признаком ТКК, который отсутствует при других опухолях почки, является сочетание утраты 9 и Y хромосом и дополнительная копия 17 хромосомы [1, 4]. Согласно ISUP термин «тубулокистозная карцинома» не следует применять в случаях, когда тубулокистозный тип роста сочетается со структурами папиллярного рака почки или карциномы из собирательных трубочек [4].

Дифференциальный диагноз тубулокистозной карциномы проводят с кистозной нефромой, мультилокулярной кистозной опухолью почки с низким злокачественным потенциалом и смешанными эпителиальными и стромальными опухолями почек [8, 4]. Кистозная нефрома чаще встречается у взрослых, преимущественно женщин и обычно представлена крупными кистами, выстланными эпителиальными клетками, в некоторых случаях в виде «сапожных гвоздей», с гиалинизированной фиброзной стромой (иногда похожей на строму яичников). При этом в опухоли обычно отсутствуют тубулярные структуры, а ядрышки плохо различимы. Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким злокачественным

потенциалом обычно встречается у женщин среднего возраста и представлена множественными кистами различного размера, выстланными уплощенными и кубическими светлыми клетками с ядрами низкой степени злокачественности по WHO/ISUP. В карциномах из собирательных трубочек обычно отсутствует кистозный компонент, а клетки опухоли характеризуются выраженной атипией и значительной степенью полиморфизма ядер. Смешанные эпителиальные и стромальные опухоли почек чаще наблюдаются у взрослых женщин. Строма таких опухолей часто похожа на строму яичников, а в ее клетках определяется экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону. В онкоцитомах с выраженными тубулярными и кистозными структурами, выстланными кубическим эпителием с округлыми ядрами, при иммуногистохимическом исследовании отсутствует экспрессия CK10 и CK7. [8, 4].

Большинство ТКК почки характеризуется благоприятным прогнозом [1, 7]. В связи с тем, что опухоль часто обнаруживается на ранних стадиях, хирургическое вмешательство обычно является радикальным, обеспечивая благоприятный прогноз. Примерно в 10% (13 наблюдений) описаны метастазы опухоли и ее местные рецидивы [13, 17]. Чаще все опухоль метастазирует в кости, печень, тазовые лимфатические узлы, редко возникают метастазы в плевре и брюшине [3, 13]. Риск метастазирования повышается при врастании опухоли в почечную вену или паранефральную клетчатку (стадия T3 и выше) [13]. Описано одно наблюдение развития ТКК у реципиента в трансплантате почки вскоре после трансплантации [18]. Также описано наблюдение ТКК с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах и рецидивом опухоли в контралатеральной почке после радикальной левосторонней нефрэктомии [17].

Таким образом, тубулокистозная карцинома почки – это редкая злокачественная опухоль почки, характеризующаяся относительно благоприятным прогнозом, которая должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациента мультикистозного образования почки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2022. URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
2. Amin M.B., MacLennan G.T., Gupta R., Grignon D., Paraf F., Vieillefond A., et al. Tubulocystic Carcinoma of the Kidney: Clinicopathologic Analysis of 31 Cases of a Distinctive Rare Subtype of Renal Cell Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33;3:384-392. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181872d3f.
3. Honda Y., Nakamura Y., Goto K., Terada H., Sentani K., Yasui W., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: A Review of Literature Focused on Radiological Findings for Differential Diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43;7:1540-1545. doi: 10.1007/s00261-018-1643-8.
4. Sarungbam J., Mehra R., Tomlins S.A., Smith S.C., Jayakumaran G., Al-Ahmadie H., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: A Distinct Clinicopathologic Entity with a Characteristic Genomic Profile. *Mod. Pathol.* 2019;32;5:701-709. doi: 10.1038/s41379-018-0185-5.
5. Khera S., Elhence P., Yadav T., Pandey H. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: An Underrecognized Clinicopathologic Entity. *Ochsner J.* 2022;22;2:182-187. doi: 10.31486/toj.21.0065.
6. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>.
7. Xing S., Liu A., Yang X., Chen L., Xu D. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Two-Case Report and Literature Review. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211002966. doi: 10.1177/20587384211002966.
8. Laddha A., Thomas A., Bindhu M.R., Pooleri G.K. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma in Young Adult. *Indian J. Surg. Oncol.* 2020;11;Suppl 2:170-173. doi: 10.1007/s13193-020-01143-1.
9. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности неслетлоклеточного рака почки // Онкоурология. 2016. Т.12, № 3. С. 14-21. DOI 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. [Mikhaylenko D.S., Alekseyev B.Ya., Yefremov G.D., Kaprin A.D. Genetic Characteristics of the Non-Clear Cell Renal Cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2016;12;3:14-21. DOI 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21 (In Russ.)].
10. Ruch B., Limkemann A.J., Garcia P., Benedict C., Gupta G., Levy M., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma of the Native Kidney in a Renal Transplant Recipient: A Rare Case Report. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7145652. doi: 10.1155/2020/7145652.
11. Lawrie C.H., Armesto M., Fernandez-Mercado M., Arestin M., Man-

- terola L., Goicoechea I., et al. Noncoding RNA Expression and Targeted Next-Generation Sequencing Distinguish Tubulocystic Renal Cell Carcinoma (TC-RCC) from Other Renal Neoplasms. *J. Mol. Diagn.* 2018;20;1:34-45. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.09.002.
12. Kuroda N., Matsumoto H., Ohe C., Mikami S., Nagashima Y., Inoue K., et al. Review of Tubulocystic Carcinoma of the Kidney with Focus on Clinical and Pathobiological Aspects. *Pol. J. Pathol.* 2013;64;4:233-7. doi: 10.5114/pjp.2013.39329.
 13. Salvatori F., Macchini M., Misericordia M., Paci E., Giovagnoni A., Candelari R. A Simple Cyst Is Not Always Simply a Cyst: A Case of Cystic Recurrence after Nephrectomy for Tubulocystic Renal Cell Carcinoma and Literature Review. *Urologia.* 2020;87;3:119-124. doi: 10.1177/0391560319870091.
 14. Zhou M., Yang X.J., Lopez J.I., Shah R.B., Hes O., Shen S.S. Renal Tubulocystic Carcinoma Is Closely Related to Papillary Renal Cell Carcinoma: Implications for Pathologic Classification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33;12:1840-1849. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181be22d1.
 15. Chen N., Nie L., Gong J., Chen X., Xu M., Chen M., et al. Gains of Chromosomes 7 and 17 in Tubulocystic Carcinoma of Kidney: Two Cases with Fluorescence in Situ Hybridisation Analysis. *J. Clin. Pathol.* 2014;67;11:1006-1009. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202363.
 16. Tran T., Jones C.L., Williamson S.R., Eble J.N., Grignon D.J., Zhang S., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma Is an Entity That Is Immunohistochemically and Genetically Distinct from Papillary Renal Cell Carcinoma. *Histopathology.* 2016;68;6:850-857. doi: 10.1111/his.12840.
 17. Choi T.S., Lee D.G., Won K.Y., Min G.E. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma Is Not an Indolent Tumor: A Case Report of Recurrences in the Retroperitoneum and Contralateral Kidney. *Medicina (Kaunas).* 2021;57;8:851. doi: 10.3390/medicina57080851.
 18. Ruch B., Limkemann A.J., Garcia P., Benedict C., Gupta G., Levy M., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma of the Native Kidney in a Renal Transplant Recipient: A Rare Case Report. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7145652. doi: 10.1155/2020/7145652.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 12.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 12.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023

Уважаемые авторы!

Шаблон содержит требования и рекомендации для структурных элементов рукописи научной статьи, и мы надеемся, что это поможет вам ясно и убедительно представить результаты ваших исследований.

Прочтите шаблон прежде, чем вы начнете писать. Не заботьтесь о форматировании статьи: пишите на месте текста инструкций. Удалите лишний текст, включая это обращение, перед отправкой рукописи на рассмотрение.

Название статьи на русском языке: краткое и точное, отражающее основной результат исследования или выявленную закономерность, с использованием ключевых слов. Не больше 12 слов

(предпочитайте абстракции конкретике: например, пишите «Аллель XXX ассоциирован с развитием заболевания YYY в популяции ZZZ» вместо «Аллель XXX и его ассоциация с развитием заболевания YYY»)

И. О. Фамилия¹, И. О. Фамилия¹, И. О. Фамилия², И. О. Фамилия¹, И. О. Фамилия³

¹Кафедра, факультет (или лаборатория, подразделение)

Полное официальное название организации, город, страна

²Кафедра, факультет (или лаборатория, подразделение)

Полное официальное название организации, город, страна

³Полное официальное название организации, город, страна

Количество авторов не должно превышать 10 человек.

Сведения об авторах следует указать на русском и английском языке в соответствии с уставными документами организаций!

Реферат (на русском языке). Объем реферата не должен превышать 1500 знаков без пробелов. Абзацы не выделяются. Для определения количества знаков – выделите реферат и воспользуйтесь командой «Сервис ® Статистика...»

Для оригинальных статей требуется структурированная аннотация, а для других типов статей (обзор литературы, демонстрация клинического случая, обмен опытом) – стандартный текст, отражающий основные идеи статьи. Для клинических испытаний аннотация должна также включать сведения о том, где и когда было зарегистрировано испытание, и номер клинического испытания (Clinical Trial Number), если такой имеется. Аннотация может содержать аббревиатуры, использованные в тексте. В аннотации, так же, как и в названии не должны использоваться коммерческие названия препаратов и аппаратуры

Структурированная аннотация должна иметь следующие разделы

Введение (Background), отражающее историю вопроса и важность его изучения

Цель (Objective), отражающая цель исследования или гипотезу, которую авторы статьи изучали в своей работе

Материал и методы (Material and methods) – раздел должен включать в себя краткое описание групп пациентов, варианта лечения/обследования и какие методы статистического анализа (с указанием программы) были использованы

Результаты (Results), описывает полученные авторами результаты и показывает/не показывает их статистическую значимость. При описании результатов исследования не ограничивайтесь констатацией фактов, но приводите числовые данные как в относительном, так и в абсолютном выражении

Выводы (Conclusions) основаны на результатах и отражают их значимость

Никогда не копируйте и не вставляйте в реферат части рукописи – пересказывайте их, стремясь к краткости. Помните, что реферат – тот самостоятельный элемент статьи, по которому читатели определяют значимость публикации для их работы или даже принимают решение о её приобретении. Излагайте мысли просто, соблюдая логику повествования, избегая сложных предложений.

Ключевые слова (на русском и английском языке): 5-10 слов и/или словосочетаний в именительном падеже; включайте в КС однозначные термины по теме исследования и избегайте слишком общих понятий. От правильности выбора ключевых слов зависит цитируемость статьи.

Вклад авторов:

укажите вклад каждого автора в проведенную работу, по итогам которой написана статья

Соблюдение этических стандартов:

укажите дату заседания этического комитета и номер протокола; укажите, подписано ли всеми участниками (для детей – их родителями или опекунами) добровольное согласие на участие в исследовании; при работе с животными укажите о соответствии условий их содержания и работы с ними стандартам работы с животными. **Просьба не включать соответствующую информацию внутрь основного текста, а выносить ее именно в этот пункт.**

Финансирование укажите грант или любой другой источник поддержки исследования, включая государственное задание; при отсутствии финансирования — «нет».

Благодарности Имя Фамилия (в дателном падеже) из Организации за Вклад в работу (ценные критические замечания, предоставленные данные, в том числе рисунки, и др.).

Пример: профессору Ивану Иванову из Ивановского университета за критику авторских идей; Петру Петрову из Петровского университета за возможность воспользоваться оборудованием лаборатории такой-то.

Для корреспонденции: Имя Отчество Фамилия

ул. Ленина, д. 1, г. Москва, 123456 (впишите верный адрес)

8XXXXXXXXXX (укажите номер мобильного телефона; он не публикуется)

xxxxxxxxxx@xxxxxx.xx (укажите почту, которой вы действительно пользуетесь!)

Информация об авторах:

Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):

ФИО (инициалы нужно полностью расшифровать); ученая степень, звание; полное название места работы; полное название занимаемой должности; контактный номер телефона (не будет указан при печати статьи); адрес электронной почты; ORCID (все авторы должны быть зарегистрированы в Open Researcher and Contributor ID).

Укажите эту информацию для всех авторов. Будьте внимательны при указании фамилий буквами латинского алфавита: это влияет на идентификацию авторов в реферативных базах.

Пример: Петр Петрович Сидоров (Sidorov PP) — заведующий научно-исследовательской лабораторией РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д. б. н.

На английский язык следует перевести:

аффилиации авторов (в соответствии с уставными документами организаций!),

ключевые слова

Название статьи, реферат, финансирование и благодарности переводить не нужно (они еще будут меняться в процессе редактирования, поэтому вы можете впустую потратить время).

Здесь начните писать введение. Сформулируйте проблему, опишите связанные с ней сложности и достижения других исследователей, опишите наиболее перспективные на настоящий момент пути решения проблемы. Не будьте голословны: цитируйте коллег! Но избегайте цитирования прописных истин ради расширения библиографического списка литературы, а также самоцитирования (оно не должно превышать 15 % от общего числа ссылок). Оформляйте ссылки в виде порядковых номеров в квадратных скобках – [1], [2], [3, 4], [5–7] и далее по тексту статьи. Выделите все ссылки цветом, чтобы вы могли легко проверить, что все они

упомянуты, их последовательность не нарушена). Затем оформите списки литературы на русском и английском языках, соблюдая порядок упоминания источников в тексте. Когда вы закончите статью, проверьте, что в тексте упомянуты все источники из списка, а все источники, упомянутые в тексте, включены в «Литературу» и References.

Сформулируйте цель вашего исследования или гипотезу, которую вы проверяли. Не упоминайте и не обсуждайте в этом разделе результаты исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Раздел также может быть назван «Материалы и методы», если такова специфика исследования (лабораторные животные, другие лабораторные модели). Раздел должен быть написан так, чтобы дать читателям ответ на два вопроса: как именно было проведено исследование и почему именно так, а не иначе оно было проведено? Степень подробности изложения должна быть такой, чтобы исследование можно было воспроизвести.

Укажите место и период проведения исследования. Подробно опишите критерии отбора участников исследования (в том числе критерии исключения), приведите их основные демографические характеристики (пол, возраст, иногда – этническую принадлежность или расу) и поясните значимость отдельных характеристик, если она имела место. В случае с этнической или расовой принадлежностью необходимо указать, как определяли эту характеристику и почему она имеет значение. Если речь идет о самоидентификации, на это необходимо указать.

Укажите все объекты исследования, методы исследования и оборудование (в том числе производителя и страну производства), реагенты и препараты, в том числе дженерики (с указанием дозы и способа введения в организм). Пользуйтесь международными классификаторами названий генов, биологических молекул, реагентов и препаратов. Названия генов и полиморфизмов необходимо выделить курсивом. Названия микроорганизмов необходимо выделить курсивом.

При описании широко известных и общепринятых методов достаточно ссылки на источник с их подробным описанием. Менее распространенные методы требуют краткого описания и ссылки. Если метод был модифицирован, подробно опишите модификации и поясните, для чего они были сделаны.

Обязательно проведите статистическую обработку результатов и укажите статистический метод, которым вы воспользовались. Опишите его так, чтобы любой исследователь, имея доступ к исходным данным, мог провести их повторную проверку. Поясните статистические термины и символы и расшифруйте аббревиатуры. Укажите программный пакет, с помощью которого была проведена статистическая обработка, и его версию, а также разработчика и страну разработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представьте полученные результаты в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности. Вы должны привести результаты для всех объектов исследования, упомянутых в разделе «Пациенты и методы». Не пересказывайте таблицы и рисунки: старайтесь выбирать самые интересные, самые значимые данные, а массив данных читатели смогут проанализировать самостоятельно. Ссылайтесь на таблицы и рисунки так: (табл. 1) и (рис. 1). Если таблица одна или рисунок один, ссылайтесь так: (таблица) и (рисунок). В тексте статьи должны присутствовать ссылки на весь табличный и графический материал статьи. Все ссылки необходимо выделить цветом, чтобы можно было легко проверить, что вы сослались на все графические материалы. При помещении рисунков в Word искажается их качество, а таблицы становятся сложнее редактировать, поэтому пришлите рисунки и таблицы отдельными файлами (так же, как их названия и пояснения к ним), соблюдая правила оформления, установленные в соответствующем Разделе Редакционной политики. Число таблиц и рисунков ограничено (не более 6 для обзоров, исследовательских статей и методов; не более 10 для описания клинических случаев; не более 2 для мнений).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравните полученные результаты с данными других исследователей, объясните различия, выскажите предположения о механизмах выявленных вами закономерностей. Пожалуйста, не утверждайте, что никто до вас не исследовал проблему. Во-первых, маловероятно, чтобы совсем уж никто и никогда. Во-вторых, пусть нет точно такого же исследования, но есть что-то похожее. В-третьих, если никто не занимается этой проблемой, то, может быть, она того не стоит и вам следует пересмотреть ее значимость?

Помните, что если вы цитируете коллег, обращаете внимание на их работу, то так же и коллеги будут относиться к вам.

ВЫВОДЫ

Резюмируйте полученные данные, не копируя частей статьи. Укажите, была ли достигнута цель исследования, и если это не удалось, то поясните причину. Выскажите мнение о том, как область исследования должна развиваться дальше; опишите возможные варианты использования полученных результатов в дальнейших исследованиях или клинической практике; сформулируйте новые гипотезы, однако недвусмысленно укажите, что это именно гипотезы, а не экспериментально подтвержденные выводы.

Объем статьи ограничен: до 20 тысяч знаков без пробелов для статьи, описывающей оригинальное исследование или метод, до 10 тыс. для статьи, описывающей клинический случай и для мнения, до 25 тысяч знаков без пробелов для обзора. Реферат, ключевые слова и список литературы не учитываются в этом объеме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

В научной статье, описывающей оригинальное исследование или метод, должно быть до 30 ссылок; в статье, описывающей клинический случай или в мнении – до 15; в обзоре – до 50. Самоцитирование не должно превышать 15 %. Число ссылок за последние 5 лет не регламентировано, но журнал исходит из того, что чем «старше» ссылки, тем выше вероятность, что предмет исследования неинтересен или авторы недостаточно осведомлены в области исследования, а это указывает на непрофессионализм. Ссылаться можно на статьи, книги, сборники материалов, научно-технические отчеты, диссертации, патенты, нормативные документы, газетные публикации, записи в научных блогах. Запрещено ссылаться на материалы, авторство которых невозможно установить (авторами могут быть как отдельные исследователи, так и организации), или на околонучные интернет-ресурсы (учебные материалы для студентов и др.). Не рекомендуется ссылаться на учебные пособия. В журнале принят стандарт оформления ссылок Sample References. Ниже приведены примеры оформления ссылок. Если здесь вы не найдёте подходящего примера, пройдите по ссылке https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Список необходимо оформить на русском (Литература) и английском (References) языках. Названия англоязычных источников одинаковы в том и другом, а русскоязычные источники для References транслитерируются с помощью сервиса <http://translit.net> (стандарт BGN) либо указываются их переводные названия, если они есть.

Скороглядов А. В., Бут-Гусаим А. Б., Сиротин И. В., Пименов А. А., Крапивин А. А., Степанов Н. В. и др. Опыт организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи в травматологии и ортопедии. Вестник РГМУ. 2013; (1): 28-30. Статья в журнале. Указывают 6 авторов, далее пользуются сокращением «и др.» или «et al.». Название журнала указывают целиком или пользуются принятым сокращением (уточните информацию на сайте журнала или по Index Medicus). Обязательно указание года опубликования, тома (и/или номера), диапазона страниц.

Лига А. Б., Ухина Т. В., Ржезников В. М., Шимановский Н. Л. Исследование пролиферативной активности фибробластов кожи крыс при воздействии глюкокортикоидов и гестагенов. Экспер. и клин. фармакол. 2008; 71 (5): 44-7.

Liga AB, Ukhina TV, Rzheznikov VM, Shimanovskiy NL. Issledovanie proliferativnoi aktivnosti fibroblastov kozhi krysa pri vozeistvii glyukokortikoidov i gestagenov. i klin. farmakol. 2008; 71 (5): 44-7. Russian. Пример транслитерации русскоязычной ссылки для References. Не указывайте в фамилиях диакритический знак (‘), означающий мягкий знак, однако оставьте его в названии статьи.

В ФМБЦ ИМ. А.И.БУРНАЗЯНА ВПЕРВЫЕ ПРИМЕНЁН МЕТОД МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО КЛИПИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЮЩИЙ РИСК И СОКРАЩАЮЩИЙ ВРЕМЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТА

В Центре нейрохирургии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России впервые был применен метод минимально инвазивной хирургии для пациентов с неразорвавшимися аневризмами средней мозговой артерии с использованием технологии *Burr Hole* и управлением микроскопом во время операции, без рук.

Клипирование аневризмы — это микрохирургическое выключение мешковидного образования сосудов головного мозга с помощью клипса.

Клипс представляет собой самозажимающееся микроустройство из специального титанового сплава, которое пережимает шейку аневризмы своими браншами с определенным давлением. Также на внутренней поверхности браншей клипса имеется специальная поверхность, которая не позволяет ему "сползать" с выключенной аневризмы.

Вся сложность оперативного вмешательства сводится к хирургическому доступу к сосуду, на котором находится аневризма и выделение этой аневризмы такой микрохирургической техникой, которая не позволит аневризме разорваться во время доступа. Это и есть самый основной и опасный этап хирургического вмешательства, при котором аневризма часто сравнивается с миной.

Клипирование аневризм по достоинству считается высшей степенью пилотажа в нейрохирургии, т.к. от хирурга требуется очень высокая техника микрохирургии, а также способность верно выбрать тактику оперативного доступа и время (если учесть, что это острый период).

«Микрохирургия стала популярной в нейрохирургии. Применённый нами метод позволяет хирургически лечить различные



внутричерепные патологии с помощью чрезвычайно малой трепанации диаметром до 14 мм, — комментирует руководитель центра нейрохирургии ФМБЦ, к.м.н. Максим Семенов, — Главным условием для нас было сохранение безопасности пациента при достижении хирургической цели. Все пациенты успешно пролечены. Результаты были опубликованы в авторитетных отраслевых мировых изданиях».

Первой пациенткой, прооперированной данным методом, стала 26-летняя девушка с неразорвавшейся аневризмой размером 5,5х7 мм. Вмешательство заняло чуть более часа, а уже спустя 5 дней пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из медучреждения.

