Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	A15-A19
Возрастная группа:	Взрослые
Год утверждения:	202

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»
- Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»

Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: A15-A19

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 202

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»
- Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.2.1 Этиология 8
1.2.2 Патогенез 10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 17
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 25
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 27
2.1 Жалобы и анамнез 28
2.2 Физикальное обследование 29
2.3 Лабораторные диагностические исследования 29
2.3.1 Методы выявления МБТК 29
2.3.2 Методы определения лекарственной чувствительности МБТК 32
2.4 Инструментальные диагностические исследования 35
2.5 Иные диагностические исследования 39
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 41

3.1 Химиотерапия 41
3.1.1 Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза 47
3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза 52
3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза 53
3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза 56
3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза 59
3.2 Хирургическое лечение 60
3.3 Иное лечение 66
3.3 Подраздел 1 Коллапсотерапия 66
3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия 70
3.4 Диетотерапия 74
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 75
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 81
6. Организация оказания медицинской помощи 85
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 97
Критерии оценки качества медицинской помощи 101
Список литературы 102
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 146
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 156
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата. 158
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 241
Приложение В. Информация для пациента 243
Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 249

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВК – врачебная комиссия

ВЛТ – внелегочный туберкулез

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГДН – группа диспансерного наблюдения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИП – интраплевральный пневмоторакс

ИР – изониазид**-резистентность

эКББ – эндоскопическая клапанная бронхоблокация

КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБМ – молекулярно-биологические методы

МБТ – микобактерии туберкулеза

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

пре-ШЛУ – пред-широкая лекарственная устойчивость

ПТП – противотуберкулезный препарат

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РР ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с устойчивостью к рифампицину**

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТБ – туберкулез

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

ТТГ – тиреотропный гормон

ТУР – трансуретральная резекция простаты

УГТ – урогенитальный туберкулез

ФРБТ – Федеральный регистр лиц, больных туберкулёзом

ЦНС – центральная нервная система

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

Термины и определения

M. tuberculosis complex (МБТК) – это группа микроорганизмов рода *Mycobacterium,* вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей;

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это представители рода *Mycobacterium,* патогенные или условно-патогенные виды, способные вызывать заболевания у человека (лепра, микобактериозы);

Лекарственная чувствительность – это способность культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью предполагать клиническую эффективность применения этого препарата в стандартной дозировке;

Лекарственная чувствительность клинически установленная – это лекарственная чувствительность *M. tuberculosis complex* к лекарственным препаратам, установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Лекарственная устойчивость – это способность культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью предполагать отсутствие клинического эффекта при применении этого препарата в стандартной дозировке;

Устойчивость к изониазиду** (изониазид**-резистентность, ИР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к изониазиду** с подтвержденной чувствительностью к рифампицину**, независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Устойчивость к рифампицину** (рифампицин**-резистентность, РР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину**, независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* по крайне мере к изониазиду** и рифампицину**, независимо от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

Множественная лекарственная устойчивость клинически установленная – это множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex,* установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду** в сочетании с устойчивостью к левофлоксацину** и/или #моксифлоксацину**;

Пре-широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – это пре-широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex,* установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду** в сочетании с устойчивостью к левофлоксацину** и/или #моксифлоксацину** и, по крайней мере, к линезолиду** или бедаквилину**;

Широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – это широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex,* установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;

Больной туберкулезом с МЛУ возбудителя (больной МЛУ ТБ) – больной, у которого заболевание вызвано *M. tuberculosis complex* с устойчивостью к рифампицину** или множественной лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленный;

Пре-ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с пре-широкой лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленный;

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с широкой лекарственной устойчивостью;

Химиопрофилактика (превентивное лечение) – применение противотуберкулезных препаратов лицам без признаков туберкулеза, но с повышенным риском его развития, для снижения вероятности развития заболевания [3].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез – это инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [4, 5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1 Этиология

Mycobacterium tuberculosis complex (МБТК) включает *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium africanum, Mycobacterium microti, Mycobacterium canetti, Mycobacterium caprae, Mycobacterium pinnipedii* [4]. Большинство случаев заболевания туберкулезом вызываются *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), среди которых выделяют «старые» и современные варианты – МБТ кластеров Beijing, Haarlem, LAM, Ural и другие. В России наиболее распространены МБТ кластера Beijing; многочисленные исследования показали, что представители этого кластера обладают высокой трансмиссивностью и способностью к быстрому формированию лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [6, 7, 8].

В конце XX века был расшифрован геном штамма МБТ H37Rv, который содержит более 4,4 млн пар нуклеотидов и около 4 тысяч генов.

МБТ крупная, слегка изогнутая или прямая бактерия в форме палочки длиной 1—10 мкм, диаметром 0,2—0,6 мкм. Цикл деления МБТ составляет 18-24 часа, что обуславливает ее медленный рост на питательных средах; они неподвижны, не образуют спор и капсул, не выделяют экзотоксинов.

Основными биохимическими компонентами МБТ являются [4, 9]:

1. белки (туберкулопротеиды) – носители антигенных свойств; которые индуцируют специфическую тканевую воспалительную реакцию и образование гранулемы, обуславливая специфичность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ);
2. углеводы (полисахариды), к которым обнаруживают антитела;

3. фосфолипиды поверхностной стенки (корд-фактор) микобактерий определяют вирулентность возбудителя и образование в культуре скоплений бактерий в виде кос. С липидной фракцией связывают устойчивость возбудителей туберкулеза к кислотам (кислотоустойчивость), щелочам и спиртам.

МБТ обладают высокой устойчивостью к негативным факторам внешней среды: они выдерживают нагревание до 80-90̊ С, низкие температуры – до -260̊ С, высушивание, хорошо сохраняются во влажной среде, устойчивы к большинству химических и физических факторов (кроме прямого солнечного света).

МБТ обладают изменчивостью, в том числе могут в неблагоприятных условиях образовывать кокковидные (округлые), ультрамелкие («фильтрующиеся») формы. МБТ способны к L-трансформации. Подобные формы характеризуются глубокими функциональными и морфологическими изменениями, возникающими в процессе длительного воздействия различных факторов, нарушающих рост и размножение МБТ, образование клеточной стенки, синтез цитоплазмы и цитоплазматической мембраны [4].

Важным проявлением изменчивости является формирование устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения в связи с распространением туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ во всем мире [10, 11].

По своей природе лекарственная устойчивость МБТ обусловлена хромосомными мутациями: она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), как результат единовременных спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь воздействие противотуберкулезных препаратов (ПТП) на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор устойчивых вариантов [12, 13].

С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватное по количеству и дозам или незавершенное лечение, а также использование некачественных ПТП. Неправильный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что у пациента с туберкулезом лекарственно-устойчивые мутанты постепенно становятся

доминирующими в микобактериальной популяции. Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии, неправильные дозы назначаемых противотуберкулезных препаратов способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – наиболее сложные для составления схемы терапии виды устойчивости МБТ. Факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, пре-ШЛУ, два и более курса химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение ПТП резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии [14, 15].

1.2.2 Патогенез

Туберкулез – антропозоонозная инфекция, основным механизмом передачи которой является аэрогенный. Различают несколько путей передачи [4]:

- воздушно-капельный (доминирующий) путь: при кашле, чихании, громком разговоре, пении, т. е. при любом форсированном выдыхании, МБТ выделяются вместе с капельками мокроты в окружающую среду. Большие капли быстро оседают, реализуя в последующем воздушно-пылевой путь передачи инфекции. Мелкие капли сохраняются в воздухе во взвешенном состоянии до 2-3 часов;

- воздушно-пылевой путь: МБТ накапливаются в пыли помещений, в которых находился или находится пациент с туберкулезом в течение длительного времени. Для прерывания этого пути заражения в очагах туберкулезной инфекции обязательно ежедневное выполнение уборки, которая должна быть только влажной;

- алиментарный путь: МБТ, находящиеся в молоке, молочных продуктах, мясе животных, больных туберкулезом, могут стать причиной инфицирования и заболевания, особенно в детском возрасте. Входными воротами инфекции в таком случае становятся лимфатические узлы пищеварительного тракта;

- контактный путь: МБТ могут накапливаться на предметах, которые использует больной туберкулезом. Для предотвращения передачи инфекции контактным путем в очаге туберкулезной инфекции следует проводить дезинфекцию. Кроме того, необходимо минимизировать количество предметов обихода, а те из них, которые могут накапливать МБТ (ковры, пушистые пледы, покрывала, игрушки, книги и проч.), должны быть исключены;

- внутриутробный путь: заражение происходит при поражении туберкулезом плаценты. Такой путь заражения туберкулезом встречается крайне редко.

Учение о трансмиссии туберкулезной инфекции на современном этапе гласит, что наиболее опасной является аэрозольная взвесь, образующаяся в воздухе в присутствии пациента, выделяющего микобактерии туберкулеза во внешнюю среду, когда он кашляет, чихает, разговаривает. В этом случае образуются мельчайшие капли диаметром 1-5 мкм, содержащие микроорганизмы. В составе этих капель возбудитель туберкулеза может успешно достигнуть глубоких отделов легких и реализовать взаимодействие с макрофагами, что позволяет ему успешно размножаться в дальнейшем. Данный механизм осуществляется в ходе воздушно-капельного пути. Именно поэтому иные перечисленные выше пути передачи инфекции реализуются казуистически редко, так как несмотря на высокую жизнеспособность микобактерий в окружающей среде, внедрение в макроорганизм при прямом контакте с предметами, пылью и продуктами питания значительно затруднено [16].

Туберкулез – хроническая бактериальная инфекция, характеризующаяся развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности и формированием гранулем в пораженных тканях. Болезнь, как правило, локализуется в органах дыхания, однако в процесс могут вовлекаться и другие органы. Туберкулезу свойственно многообразие клинических и патоморфологических проявлений [4].

В патогенезе туберкулеза различают два феномена – инфицирование и заболевание. Инфицирование – это проникновение МБТ в организм человека или животного при отсутствии соответствующей клинической симптоматики и локальных проявлений.

Заболевание туберкулезом характеризуется появлением морфологических, клинико-рентгенологических и микробиологических признаков патологии. Пациент с туберкулезом никогда не выявляется в момент первичного инфицирования. От момента заражения до развития болезни может пройти от нескольких недель до нескольких лет [4].

В развитии туберкулеза, как заболевания, различают два периода: первичный и вторичный. Первичные формы туберкулеза с точки зрения патогенеза характеризуются гиперсенсибилизацией, поражением лимфатической системы, генерализацией и частым появлением внелегочных форм заболевания. Вторичные формы заболевания формируются в результате эндогенной реактивации туберкулеза на фоне ослабления иммунитета, характеризуются формированием локальных изменений, однако могут развиться и в

результате повторного проникновения МБТ в организм из внешней среды – экзогенной суперинфекции [4].

Патоморфологической основой туберкулеза является туберкулезная гранулема, формирование которой состоит из четырех стадий:

1) накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов;

2) созревание этих клеток в макрофаги и образование макрофагальной гранулемы;

3) созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидноклеточной гранулемы;

4) образование гигантских клеток Пирогова-Лангханса (многоядерные гигантские клетки, характеризующиеся периферическим расположением овальных ядер) и формирование гигантоклеточной гранулемы.

В центре эпителиоидноклеточной и/или гигантоклеточной гранулемы формируется казеозный некроз, включающий остатки погибших макрофагов, МБТ, элементы ткани органа, в котором развивается патологический процесс.

МБТ, проникая в дыхательные пути вместе с капельками мокроты, слизи, слюны, частицами пыли, могут выводиться из бронхов, не вступая в реакцию с фагоцитами, при помощи неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей: кашля, чихания, работы системы мукоцилиарного клиренса, лизоцима, сурфактанта и др.

Если происходит взаимодействие МБТ с макрофагами, то в этом случае микобактерии распознаются как антигенный материал и фагоцитируются. Макрофаги фиксируют МБТ на клеточной мембране, затем опсонируют их в клетку с образованием фагосомы. Фагосома, сливаясь с лизосомой, образует фаголизосому, в которой происходит разрушение микобактерий с помощью ферментов.

Попадая в макрофаг, микобактерии могут сохранять жизнеспособность и даже размножаться. В результате гибели МБТ, а также в ходе активной жизнедеятельности МБТ внутри макрофага фагоцит разрушается, и микобактерии оказываются вне клеток. Под воздействием ферментов микобактерий, а также ферментов, высвобождающихся при разрушении макрофагов, происходит тканевая альтерация различной степени выраженности. Затем запускаются компоненты воспаления: экссудация, не имеющая признаков специфичности, и пролиферация, особенностью которой является формирование туберкулезной гранулемы. Формирование гранулемы происходит в

результате клеточно-опосредованной иммунной реакции – гиперчувствительности замедленного типа. В основе гиперчувствительности замедленного типа лежит специфическая сенсибилизация иммунокомпетентных клеток – Т-лимфоцитов (Th1). Сенсибилизированные Т-лимфоциты выделяют цитокин (ИЛ-2), который повышает способность макрофагов поглощать микобактерии и переваривать их, а также ускоряет их трансформацию. Активированные макрофаги продуцируют ИЛ-1, который, в свою очередь, повышают активность CD4+ клеток и усиливает процессы фиброзирования, влияющие на формирование фиброзных остаточных изменений при инволюции туберкулеза. Важное влияние на формирование и течение туберкулезного воспаления имеют ФНО-альфа и ИЛ-6 [17].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез является одной из наиболее широко распространенных в мире инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза. Ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,2 млн. и еще 208 тыс. от ко-инфекции сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции [2, 11].

ВОЗ в 2014 году приняла масштабный план ликвидации туберкулеза, как массового инфекционного заболевания, к 2035 году и сформулировала четыре основных принципа, выполнение которых необходимо для реализации плана. Для осуществления поставленных задач необходимо ежегодное снижение заболеваемости на 10% и смертности – на 6%. Однако, как отмечено в документах ВОЗ, серьезным препятствием на пути ликвидации туберкулеза являются две проблемы – туберкулез с множественной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам (МЛУ ТБ) и туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией [11, 17].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 64,7% и в 2024 году составила 26,9 на 100 тысяч населения (в 2009 – 82,6 на 100 тысяч населения), смертность уменьшилась на 83,9%, составив в 2024 году 2,7 на 100 тысяч населения (в 2009 году – 16,7 на 100 тысяч населения). Снижение показателей в различных федеральных округах России происходит неравномерно, но вектор развития эпидемического процесса однонаправленный [18].

На основе Плана по ликвидации туберкулеза, принятого ВОЗ, в нашей стране разработана стратегия борьбы с туберкулезом, в которой декларировано «повышение качества и экономической эффективности противотуберкулезных мероприятий на основе современных научно обоснованных подходов к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза, в том числе МЛУ туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией».

Несмотря на успехи в борьбе с туберкулезом в России, как и во всем мире, проблема туберкулеза остается актуальной. В первую очередь, это связано с ежегодным ростом доли пациентов с МЛУ, в том числе пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 году до 32,0% в 2024 году. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2024 году составили 55,8% от всех бактериовыделителей [18]. Следует учесть, что на этот показатель оказывает существенное влияние повышение объемов и улучшение качества микробиологической и молекулярно-биологической диагностики туберкулеза.

Нарастание доли пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ в общей структуре больных туберкулезом сопровождается появлением новых серьезных проблем, таких как удлинение сроков лечения, и, как следствие, сложностями формирования приверженности к лечению. Помимо этого, нельзя не отметить существенное удорожание лечебного процесса, связанного как с необходимостью формирования новых алгоритмов диагностики, так и с использованием для лечения дорогостоящих медикаментов. Кроме того, туберкулез с МЛУ МБТ создает значительные проблемы для проведения химиопрофилактики (превентивного лечения).

Растет доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: если в 2009 году этот показатель среди впервые выявленных пациентов составлял 5,5%, то в 2022 году он вырос почти в пять раз и составил 26% [19].

Сочетание туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции изменило патогенез туберкулезного процесса, сдвинув его в сторону альтеративного воспаления с потерей типичных клинико-рентгенологических признаков и развитием генерализованных процессов лимфогенного и гематогенного генеза. Все это сопровождается снижением эффективности лечения, ростом числа умерших, а также усложнением диагностики

вследствие необходимости выполнения инвазивных процедур для верификации диагноза у данной категории пациентов.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15):

A15.0 – Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры;

A15.1 – Туберкулез легких, подтвержденный только ростом культуры;

A15.2 – Туберкулез легких, подтвержденный гистологически;

A15.3 – Туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами;

A15.4 – Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.5 – Туберкулез гортани, трахеи и бронхов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.6 – Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.7 – Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.8 – Туберкулез других органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.9 – Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации, подтвержденный бактериологически и гистологически;

Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически (A16):

A16.0 – Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований;

A16.1 – Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований;

A16.2 – Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.3 – Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.4 – Туберкулез гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.5 – Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.7 – Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.8 – Туберкулез других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.9 – Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A17+ - Туберкулез нервной системы;

A17.0+ - Туберкулезный менингит (G01*);

A17.1+ - Менингеальная туберкулема (G07*);

A17.8+ - Туберкулез нервной системы других локализаций;

A17.9+ - Туберкулез нервной системы неуточненный (G99.8*);

A18 – Туберкулез других органов;

A18.0+ - Туберкулез костей и суставов;

A18.1+ - Туберкулез мочеполовых органов;

A18.2 – Туберкулезная периферическая лимфаденопатия;

A18.3 – Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;

A18.4 – Туберкулез кожи и подкожной клетчатки;

A18.5+ - Туберкулез глаза;

A18.6+ - Туберкулез уха;

A18.7+ - Туберкулез надпочечников (E35.1*);

A18.8+ - Туберкулез других уточненных органов;

A19 – Милиарный туберкулез;

A19.0 – Острый милиарный туберкулез одной уточненной локализации;

A19.1 – Острый милиарный туберкулез множественной локализации;

A19.2 – Острый милиарный туберкулез неуточненной локализации;

A19.8 – Другие формы милиарного туберкулеза;

A19.9 – Милиарный туберкулез неуточненной локализации.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во многих странах получила распространение классификация туберкулеза, согласно которой туберкулез делится на легочный и внелегочный, а легочный – с указанием наличия или отсутствия бактериовыделения, деструктивный и без деструкции легочной ткани.

В основу классификации, используемой в Российской Федерации, положены несколько принципов, характеризующих клинико-рентгенологические и патоморфологические особенности туберкулезного процесса (клинические формы, локализация), его течение (т. е. фазы) и наличие бактериовыделения.

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом Минздрава России от 20 марта 2003 г. № 109 (ред. от 05.06.2017): «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза[1].

Выделяют следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания:

- первичный туберкулезный комплекс (форма первичного туберкулеза, характеризующаяся развитием воспалительных изменений в легочной ткани, поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом);
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (поражение различных групп лимфатических узлов в результате первичного заражения МБТ; различают «малую», инфильтративную и опухолевидную разновидности, возможно наличие деструкции);
- диссеминированный туберкулез легких (различные процессы, развивающиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным и смешанными путями в тканях легких, возможно наличие деструкции, разновидности: острый, подострый и хронический);

[1] Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003 (ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», приложение№2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза»

- очаговый туберкулез легких (характеризуется наличием узелковых образований до 1,0 см диаметром продуктивного, экссудативного и казеозного-некротического характеров, локализующихся в одном или обоих легких и занимающих 1-2 сегмента, возможно наличие деструкции);
- инфильтративный туберкулез легких (характеризуется наличием воспалительных фокусов в легких более 1,0 см в диаметре, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом, возможно наличие деструкции легочной ткани и бронхогенного обсеменения);
- казеозная пневмония (развитие специфического процесса с преобладанием казеозно-некротического воспаления, локализующегося в пределах доли и более, для которого характерны тяжелое состояние пациента, выраженная интоксикация, обильное бактериовыделение);
- туберкулема легких (фокус казеозного некроза более 1,0 см в диаметре, окруженный фиброзной капсулой, возможно наличие деструкции, различают три патоморфологические варианта: солитарная, слоистая и конгломератная);
- кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием сформированной каверны при отсутствии выраженных фиброзных изменений в окружающей легочной ткани);
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием одной или нескольких фиброзной каверн, очагов бронхогенного отсева различной давности, фиброзных изменений и иных изменений легочных структур (пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы), имеет хроническое течение, часто сопровождается осложнениями);
- цирротический туберкулез легких (характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре при сохранении фиброзной каверны в толще цирротических изменений);
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема) (характеризуется наличием выпота в плевральной полости (серозного, серозно-фибринозного, гнойного, реже – геморрагического характера), определяемого по совокупности клинических, ультразвуковых и рентгенологических признаков, лабораторных исследований материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита – эмпиему, которая развивается при распространенном казеозном

поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов в плевральную полость);

- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (различают три основные: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи) (течение может осложняться воспалительными стенозами различной степени, выходом казеоза из лимфатического узла в провет дыхательных путей, грануляциями; после излечения могут оставаться фиброзные стенозы трахеи и бронхов, бронхолиты, пигментные пятна).

Характеристика туберкулезного процесса включает данные по локализации и фазе процесса, а также наличию или отсутствию МБТ в диагностическом материале, полученном от пациента.

Локализация и распространенность: в легких по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

Фаза:

а) инфильтрации, распада, обсеменения;

б) рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.

Бактериовыделение:

а) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);

б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-).

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, свищи, стенозы, ателектаз, легочно-сердечная недостаточность, амилоидоз, и др.

Остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз.

В последние годы, особенно в связи с появлением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, часто диагностируют туберкулез с множественным поражением органов и систем (от 2 и более). Он может быть классифицирован как:

- генерализованный туберкулез – одновременная локализация туберкулезного процесса в двух и более органах. Может включать в любом сочетании поражения легких, печени, селезенки, почек, кишечника, центральной нервной системы, костей других органов и систем. Клиническая картина при большой распространенности характеризуется

тяжелым состоянием пациента, выраженными симптомами интоксикации. При этой форме туберкулеза следует указывать локализацию туберкулезного процесса;

• милиарный туберкулез, как разновидность генерализованного процесса, характеризуется острым прогрессирующим течением с формированием множества мелких очагов преимущественно продуктивного характера с поражением различных органов и систем. При рентгенологическом исследовании легких определяется двусторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям;

При внелегочном туберкулезе (ВЛТ) классификация зависит от локализации.

Внелегочные формы:

- туберкулез костей и суставов
- туберкулез мочеполовых органов;
- туберкулез надпочечников;
- туберкулезная периферическая лимфаденопатия;
- туберкулезный перикардит;
- туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- туберкулез глаза;
- туберкулез уха;
- туберкулез кожи и подкожной клетчатки и другие.

Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)

Различают следующие формы:

1. Центральная нервная система.

1.1. Менингит.

1.2. Менингоэнцефалит.

1.3. Менингоэнцефаломиелит.

1.4. Туберкулема головного мозга.

2. Периферическая нервная система

3. Поражения корешков и спинного мозга при туберкулезном спондилите.

Осложнения перенесенного туберкулеза ЦНС.

1. Церебральный базальный арахноидит (после менингита, менингоэнцефалита).

2. Поражения зрительного нерва и хиазмы.

3. Поражения спинного мозга и корешков после туберкулезного спондилита [19].

Туберкулез костей и суставов

Различают следующие формы и стадии:

- Туберкулезный остит, ограниченный (в пределах кости) неосложненный или осложненный;
- Туберкулезный артрит

✓ околосуставной остит;

✓ остеоартрит с поражением одной кости, ограниченный синовит;

✓ остеоартрит с поражением костей, образующих сустав, распространенный синовит;

✓ тотальное разрушение сустава

✓ туберкулезный спондилит

✓ остит в пределах тела позвонка;

✓ спондилит с деструкцией одного или нескольких тел позвонков;

Осложнения:

- воспалительные:

✓ абсцесс(ы);

✓ свищи;

- ортопедические:

✓ деформация костей и конечностей;

✓ реактивный артрит;

✓ контрактура;

✓ патологические переломы;

✓ изменения длины сегмента конечности;

✓ деформации конечностей и суставов (варусная, вальгусная);

✓ нестабильность сустава - вывих, подвывих;

✓ ограничение движений в суставе (контрактура);

✓ деформации позвоночника (патологический кифоз, лордоз, сколиоз, смешанные);

✓ нестабильность позвоночника;

- неврологические:

✓ болевой синдром;

✓ миело-(радикуло)-патия: парезы, параличи, нарушения функции тазовых органов;

✓ пролежни;

- посттуберкулезные изменения:

✓ деформации костей и конечностей;

✓ изменение длины (укорочение, удлинение) сегмента конечностей;

✓ деформирующий артроз, анкилоз, контрактура, подвывих и вывих, нестабильность сустава;

✓ деформации позвоночника;

✓ блокирование тел позвонков;

✓ нестабильность позвоночника;

✓ парезы, параличи, нарушения функции тазовых органов.

Мочеполовой (урогенитальный) туберкулез включает следующие формы:

I. **Туберкулез мочевой системы:**

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез) различают четыре стадии: туберкулез паренхимы почек, туберкулезный папиллит, кавернозный туберкулез почки, поликавернозный туберкулез почки.

Осложнения нефротуберкулеза: хроническая почечная недостаточность (ХПН), формирование свища поясничной области вследствие прорыва каверны почки в паранефральное пространство, артериальная гипертензия.

2. Туберкулез мочевыводящих путей (мочеточников, мочевого пузыря, уретры) всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек.

II. Туберкулез мужских половых органов

III. Туберкулез женских половых органов

IV. Генерализованный мочеполовой туберкулез — одновременное поражение органов мочевой и половой систем; как правило, сопровождается развитием осложнений.

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез)

Туберкулез паренхимы почек

На эту форму приходится 80% УГТ. Почечная недостаточность есть, возможна пиурия. На урограммах или КТ с контрастным усилением строение чашечно-лоханочной

системы обычное, деструкция и ретенция не определяются. При биопсии почек выявляется гранулематозный нефрит с казеозным некрозом. Может гломерулонефритом, или вторичным амилоидозом.

Туберкулезный папиллит. Развивается при вовлечении в процесс почечного сосочка. При развитии папиллярного некроза (казеификация гранулем) образуются полости (каверны).

Кавернозный туберкулез почки патогенетически развивается двумя путями — из туберкулеза паренхимы или из папиллита. В первом случае формируется субкортикальная каверна, не сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой; во втором - каверна формируется за счет развития папиллярного некроза (казеификация гранулем).

Поликавернозный туберкулез почки предполагает наличие нескольких каверн, что ведет к резкому снижению функции органа. По мере развития процесса почка деформируется, кальцифицируется и становится нефункциональной. Осложнение - почечная недостаточность (риск развития плоскоклеточной карциномы).

2. Туберкулез мочевыводящих путей

Туберкулез мочеточников (уретерит) возникает в результате нисходящей инфекции из почек, приводя к рубцеванию и стриктурам чаще в дистальном отделе мочеточника в районе везикоуретерального соединения. При поражении всего мочеточника может развиться обструкция и рефлюкс мочи.

Туберкулез мочевого пузыря распространяется из почек нисходящим путем и обычно начинается вблизи устьев мочеточников. Наиболее часто поражается купол мочевого пузыря. Осложнение - контрактура мочевого пузыря, уменьшение емкости мочевого пузыря. [20].

Поражение уретры ассоциируется с туберкулезом предстательной железы, осложняется уретроскротальными свищами и стриктурами.

II. Туберкулез мужских половых органов

Клиническая классификация:

- туберкулезный эпидидимит (одно- или двусторонний);
- туберкулезный эпидидимоорхит (одно- или двусторонний);
- туберкулез предстательной железы (инфильтративный, кавернозный);
- туберкулез семенных пузырьков;
- туберкулез полового члена.

Осложнения туберкулеза мужских половых органов: свищи мошонки и промежности, бесплодие, сексуальная дисфункция.

III. Туберкулез женских половых органов.

Различают следующие формы:

- туберкулез маточных труб;
- туберкулез матки;
- туберкулез яичника;
- туберкулез шейки матки;
- туберкулез наружных половыхорганов и влагалища.

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ):

Различают следующие стадии:

- инфильтративная;
- казеозная;
- абсцедирующая.

Туберкулезный перикардит – специфическое воспаление листков перикарда, которое, как правило, развивается при туберкулезе множественных локализаций. Туберкулезная этиология является наиболее частой из всех инфекционных причин перикардитов в странах с высоким бременем туберкулеза (достигая у больных ВИЧ-инфекцией 90%), однако выявить вызбудителя туберкулеза удается не всегда.

Для выявления и оценки количества выпота в полости перикарда показана трансторакальная эхокардиография всем пациентам с подозрением на наличие жидкости в полости перикарда.

Размеры выпота в полость перикарда подразделяются следующим образом: 1) минимальный выпот (виден только в фазу систолы), 2) расхождение листков перикарда в фазу диастолы менее 1 см соответствует объему около 300 мл, 3) диастаз листков 1–2 см – соответствует объему около 500 мл и 4) расхождение листков на 2 см и более – объему более 700 мл выпота. Наличие большого количества выпота (эхонегативное пространство в диастолу 2 см и более), тампонада сердца или угроза ее развития, а также подозрение на гнойный перикардит являются основаниями для проведения пункции перикарда (перикардиоцентеза) [21].

При туберкулезном поражении нередко развивается констриктивный перикардит, который характеризуется утолщением перикарда, между его листками формируются

спайки и рубцовая ткань, обызвествления околосердечной сумки различной степени выраженности. Типичными эхокардиографическими признаками являются парадоксальное диастолическое движение межжелудочковой перегородки, утолщение стенок перикарда ≥3 мм, локальные или распространенные участки адгезии, а при компьютерной томографии возможно визуализировать кальцификацию перикарда.

Абдоминальный туберкулёз.

Различают следующие формы:

- туберкулезный энтероколит;
- туберкулезный перитонит;
- туберкулезный мезаденит;
- туберкулёз других органов брюшной полости.

1**. Туберкулёз кишечника** (**туберкулезный энтероколит).** Различают следующие виды: язвенный, гипертрофический (инфильтративный), язвенно-гипертрофический. Осложнения: перфорация язв с развитием перитонита или абсцессов брюшной полости, кишечное кровотечение, рубцово-язвенные стриктуры кишки с развитием полной или частичной кишечной непроходимости.

2. Туберкулёз брюшины (туберкулёзный перитонит). Различают следующие виды: экссудативный, адгезивный (пластический), казеозный (деструктивный). Осложнения: спаечная кишечная непроходимость, фибринозно-гнойный перитонит, абсцесс брюшной полости.

3. Туберкулёз лимфатических узлов брюшной полости (туберкулёзный мезаденит). Различают следующие виды: инфильтративный, казеозный (деструктивный). Осложнения: абсцесс брюшной полости или забрюшинного пространства, перитонит.

4. Туберкулёз других органов брюшной полости включает туберкулез печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, селезенки, желудка. При поражении печени, поджелудочной железы, селезенки различают типы: милиарный (микронодулярный) и очаговый (макронодулярный).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез имеет широкий спектр клинических проявлений, выраженность которых зависит от тяжести течения заболевания и распространенности процесса. Характерные симптомы можно разделить на две основные категории: синдром

интоксикации и симптомы поражения того или иного органа. Симптомы, как правило, развиваются постепенно. На ранних стадиях они могут быть минимальными и не давать возможности установить точную дату начала заболевания [4].

Синдром интоксикации наиболее часто представлен длительной умеренно выраженной лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей в вечерние часы. Лихорадка может не сопровождаться другими симптомами и относительно хорошо переноситься пациентом. При снижении температуры тела, как правило во время сна, происходит обильное потоотделение, что приводит к появлению симптома «ночных потов». Могут присутствовать другие симптомы общей интоксикации, такие, как немотивированная слабость или повышенная утомляемость, потливость, снижение или потеря аппетита, похудение, головная боль, раздражительность.

Респираторная симптоматика включает в себя кашель, с мокротой или сухой, который может сопровождаться кровохарканьем, боль в грудной клетке. При обширном поражении легочной ткани или развитии бронхиальной обструкции развивается одышка [4].

ВЛТ не имеет патогномоничных симптомов. Заподозрить заболевание следует в первую очередь при неэффективности стандартного лечения, частых рецидивах «неспецифического» заболевания, под маской которого протекает та или иная форма ВЛТ, а также при появлении свищей любой локализации.

По мере прогрессирования заболевания клинические проявления становятся более выраженными, однако отсутствие патогномоничных симптомов требует тщательной дифференциальной диагностики. Сбор анамнеза в хронологическом порядке с уточнением длительности заболевания, клинических проявлений до выявления, метода выявления заболевания, лечения, возможный контакт с больными туберкулезом, сопутствующих заболеваний являются важными для установления диагноза. При длительном течении туберкулеза необходимо обратить внимание на особенности течения заболевания, собрать информацию о бактериовыделении и спектре лекарственной устойчивости возбудителя, назначенных режимах химиотерапии и полученных результатах лечения [4, 22, 23].

Туберкулез с МЛУ МБТ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. По данным анамнеза можно предположить наличие клинически установленной МЛУ МБТ.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: *Туберкулез не имеет специфических признаков, его клинические проявления разнообразны, заболевание может поражать различные органы и ткани, иногда локализуясь одновременно в нескольких органах. Основным условием правильной диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.*

Диагноз формулируется в следующей последовательности: клиническая форма туберкулеза, локализация, фаза, бактериовыделение (с указанием лекарственной чувствительности МБТ), осложнение (если имеется).

Диагноз туберкулеза считается ***вероятным****, если имеются клинические признаки, подозрительные на туберкулез, и положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или положительный результат исследования уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови.*

Диагноз туберкулеза считается ***установленным****, если у пациента имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания и положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или положительный результат исследования уровня исследования уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови.*

Диагноз считается ***верифицированным,*** *если у пациента, наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза, возможна положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или положительный результат исследования уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови и/или обнаружена Mycobacterium tuberculosis complex молекулярно-биологическим*

исследованием, микробиологическим (культуральным) исследованием и/или при просмотре гистологического препарата наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе (Приложение Г1).

При выявлении МБТ без клинических, рентгенологических и лабораторных признаков заболевания требуется углубленное обследование с использованием инструментальных методов диагностики. Однократное выделение кислотоустойчивых микроорганизмов методом микроскопии или ДНК микобактерий молекулярно-биологическим методом при отсутствии других признаков заболевания требует динамического наблюдения за пациентом. При однократном выделении КУМ и отсутствии других признаков туберкулеза требуется исключение микобактериоза.

Подход к диагностике туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией существенным образом не отличается от такового у неинфицированных. Однако эффективность такого подхода у лиц с ВИЧ-инфекцией может иметь ограничения по следующим причинам:

- клинические проявления, схожие с проявлениями туберкулёза, могут быть связаны и с другими вторичными заболеваниями, и, следовательно, менее специфичны для туберкулёза, чем у лиц с отрицательным статусом ВИЧ;

- лица с ВИЧ-инфекцией значительно чаще, чем лица с отрицательным статусом ВИЧ, могут иметь заболевания, обусловленные несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулезную терапию;

- у лиц с ВИЧ-инфекцией рентгенологические изменения в легких при туберкулёзе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию скиалогической картины;

- туберкулёз, развивающийся у пациентов при значительной иммуносупрессии (уровень CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов.

Диагноз «туберкулез» подтверждается комиссией врачей противотуберкулезной медицинской организации, которая принимает решение о необходимости диспансерного наблюдения, в том числе госпитализации, лечения и наблюдения, пациента с туберкулезом. О принятом решении пациент информируется письменно в 3-дневный срок.

2.1 Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с туберкулезом жалобы и анамнез указаны в подразделе 1.6.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** для постановки диагноза проведение физикального осмотра пациента с предполагаемым диагнозом туберкулеза [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при физикальном обследовании пациентов с туберкулезом обращает на себя внимание относительно удовлетворительное состояние пациента. Далеко зашедшие случаи заболевания, хроническое течение болезни могут проявляться среднетяжелым или тяжелым состоянием пациента, обусловленным выраженной интоксикацией, легочно-сердечной недостаточностью, кахексией.*

При туберкулезе часто отмечается скудность физикальных проявлений со стороны поражённого органа, нередко патологические признаки могут вообще отсутствовать.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика туберкулеза вне зависимости от локализации процесса проводится по единому алгоритму.

Для лабораторной диагностики туберкулеза органов дыхания используют любой доступный для исследования диагностический материал в соответствии с локализацией процесса: мокроту, плевральную, бронхоальвеолярную жидкости, биоптат бронхолегочной ткани. Больным с подозрением на ВЛТ при соответствующей локализации также возможно исследование синовиальной, асцитической, спинномозговой жидкости, мочи, эякулята, секрета простаты, отделяемого из уха, отделяемого свищей, пунктатов, биоптатов, операционного материала и др. (мокрота, отделяемое женских половых органов, плевральная жидкость, пунктат, пролежень кожи, спинномозговая жидкость, отделяемое конъюнктивы, бронхоальвеолярная жидкость, бронхо-легочной ткань, синовиальная жидкость, гнойное отделяемое, костная ткань, кровь, секрет простаты, эякулят (в зависимости от предполагаемой локализации).

2.3.1. Методы выявления МБТК

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на туберкулез для этиологической диагностики туберкулеза проведение исследования мокроты или другого диагностического материала с применением комплекса лабораторных исследований, включающего молекулярно-биологические, микробиологические (культуральное) и

микроскопические методы исследования в течение 2-3 последовательных дней с целью обнаружения *Mycobacterium tuberculosis complex* [24, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *быстрая и качественная этиологическая диагностика туберкулеза является основой диагностических мероприятий при туберкулезе. Приоритетным является подтверждение/исключение наличия МБТК в диагностическом материале методами с максимальной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одного и того же образца диагностического материала*.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на туберкулез для этиологической диагностики туберкулеза проведение молекулярно-биологического исследования мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения ДНК Mycobacterium tuberculosis complex [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

- **Рекомендуется** пациентам при выявлении ДНК МБТ (*Mycobacterium tuberculosis complex*) молекулярно-биологическим исследованием в мокроте или другом диагностическом материале с целью верификации диагноза повторно данное исследование не выполнять [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** пациентам при отрицательном результате первого молекулярно-биологического метода исследования мокроты или другого диагностического материала, а также при положительном результате и одновременном отсутствии клинико-рентгенологических признаков туберкулеза выполнить данное исследование повторно с целью верификации диагноза [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *все лица с подозрением на туберкулез любой локализации должны быть обследованы при помощи молекулярно-биологических исследований для раннего*

выявления МБТ, постановки диагноза ТБ и начала лечения. Основное преимущество молекулярно-биологических исследований в том, что они являются быстрыми, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в отличие от микробиологических (культуральных) исследований (10-90 дней), а также имеют высокую чувствительность и специфичность. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании выявления ДНК МБТ [37].

- **Не рекомендуется** применение молекулярно-биологических методов исследования для контроля лечения и оценки прекращения бактериовыделения [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *положительные результаты молекулярно-биологических методов исследования не определяют статус бактериовыделения, как микроскопические и культуральные методы. Молекулярно-биологические исследования не отличают жизнеспособные и нежизнеспособные микобактерии, а также свободноциркулирующую ДНК.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на туберкулез для этиологической диагностики туберкулеза проведение микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения *Mycobacterium tuberculosis complex* [24, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемым диагнозом туберкулеза в комплекс лабораторных исследований включать микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (Mycobacterium spp.) или другого диагностического материала – не менее двух образцов. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [36, 39, 40, 41, 42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *в настоящее время микроскопические методы, обладающие относительно невысокой чувствительностью (не более 50% впервые выявленных пациентов с ТБ легких) и не позволяющие дифференцировать МБТ от нетуберкулезных*

микобактерий (НТМБ) и других кислотоустойчивых микроорганизмов, сохраняют свою актуальность ввиду простоты и дешевизны исследования. Эти методы рекомендуются для использования в общей лечебной сети, т. к. с их помощью выявляют наиболее эпидемически опасных пациентов с ТБ (например, с помощью окраски препарата по Цилю – Нильсену или люминесцентной микроскопии). В противотуберкулезных учреждениях методы микроскопии в обязательном порядке используют на всех этапах обследования пациентов в связи с необходимостью определения статуса бактериовыделения. Кроме того, эти методы позволяют оценить массивность бактериовыделения, а также динамику прекращения бактериовыделения, т.к. микроскопические исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии [44].

2.3.2. Методы определения лекарственной чувствительности МБТК

- **Рекомендуется** определение мутаций ДНК, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) к препаратам первого ряда – изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину** как приоритетный компонент комплекса исследования у пациентов с туберкулезом для определения тактики лечения [28-31, 50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *информация о лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам необходима для назначения режима химиотерапии. Вывод о лекарственной устойчивости (ЛУ) к препаратам первого и второго ряда при использовании молекулярно-биологического исследования (определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией) основывается на выявлении мутаций в ДНК микобактерий туберкулеза, ассоциированных с ЛУ. Важным достоинством молекулярно-биологического исследования является быстрое и достоверное выявление у пациентов туберкулеза с МЛУ МБТ, что позволяет разделить потоки пациентов и своевременно назначить режим химиотерапии для лечения МЛУ ТБ, является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимость применения микробиологических (культуральных) методов исследования для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) Mycobacterium tuberculosis complex [51-56, 57].*

- Всем пациентам с лекарственной устойчивостью к рифампицину **рекомендуется** определение мутаций в ДНК микобактерий туберкулеза, ассоциированных с лекарственной устойчивостью молекулярно-биологическими методами к препарату первого ряда - изониазиду и препарату второго ряда - фторхинолону для определения тактики лечения [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *препараты группы фторхинолонов используются в лечении туберкулеза уже несколько десятилетий, что повлекло за собой формирование и распространение лекарственно устойчивых МБТ к этой группе препаратов [50, 51]. Наличие лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам ассоциируется с низкой эффективностью лечения [52]. Определение лекарственной чувствительности МБТ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов позволяет своевременно назначить МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ режим химиотерапии при одновременной устойчивости возбудителя к рифампицину** или усилить режим лечения изониазид**-резистентного туберкулеза. Выявление в ДНК МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, не позволяет дифференцировать устойчивость к препаратам внутри группы.*

- Всем пациентам с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) **рекомендуется** выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (Mycobacterium tuberculosis complex) позволяет определить чувствительность к широкому спектру ПТП и назначить индивидуализированную схему лечения в соответствии с полученными результатами. Предпочтение должно отдаваться исследованиям ЛЧ на жидких средах. Проводить повторное тестирование*

лекарственной чувствительности целесообразно по окончании интенсивной фазы химиотерапии при сохранении бактериовыделения. Раньше - только по показаниям (отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, появление бактериовыделения и пр.) [61, 62].

- Всем пациентам с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) **не рекомендуется** проводить микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (Mycobacterium tuberculosis complex) методом абсолютных концентраций [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

В настоящее время метод абсолютных концентраций утратил свою актуальность из-за относительно низкой точности, по сравнению с методом пропорций, а также ограниченного числа противотуберкулезных препаратов, для которых установлены критические концентрации для этого метода [61, 62].

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом при выявлении устойчивости МБТ, как минимум, к рифампицину** молекулярно-биологическим методом и при наличии положительного результата микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) сразу же выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на плотных и жидких питательных средах, чтобы в максимально короткие сроки получить данные об устойчивости возбудителя к широкому спектру противотуберкулезных препаратов и антибиотиков [63]. Дублирование исследований (к одному и тому же препарату разными культуральными методами) не рекомендуется [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам на плотных и жидких питательных средах позволяет определить*

чувствительность (ЛЧ) к широкому спектру ПТП первого и второго ряда и назначить индивидуализированную схему лечения в соответствии с полученными результатами. Согласно рекомендациям ВОЗ могут применяться следующией микробиологические (культуральные) методы:

*- модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**, пиразинамид**) и второго ряда (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, линезолид**, деламанид**, бедаквилин**, #клофазимин, претоманид);*

*- метод пропорций на плотной питательной среде Миддлбрука 7H10 и 7H11 для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**, бедаквилин**, деламанид**) [61, 64];*

*- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, протионамид**, капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**);*

Список препаратов, к которым необходимо проводить определение лекарственной чувствительности и их критические концентрации приведены в Приложении А3.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологические методы позволяют установить локализацию туберкулеза, его распространенность и клиническую форму, что важно для лечения [4, 65-68]. При отрицательных результатах микробиологических (культуральных) исследований, микроскопического исследования и молекулярно-биологических исследований на Mycobacterium tuberculosis complex рентгенологические методы позволяют правильно провести диагностический поиск с целью дифференциальной диагностики.

Для лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания используются: рентгенография легких цифровая или аналоговая, томография легких, компьютерная томография органов грудной полости, томосинтез легких, ультразвуковое исследование легких и средостения. При ВЛТ используют компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей, позвоночника, сустава и других анатомических областей (в зависимости от локализации

процесса), в том числе с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей и других анатомических областей (в зависимости от локализации процесса), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и других анатомических областей, в том числе периферических лимфатических узлов (в зависимости от локализации процесса). При туберкулезе костей и суставов для раннего обнаружения абсцессов, воспалительных и некротических изменений используют магнитно-резонансную томографию костной ткани и суставов [4, 117].

Пациентам с туберкулезом простаты показана уретрография восходящая. Низкая частота обнаружения возбудителя при туберкулезе костей и суставов требует использования биопсии при артроскопии диагностической, биопсии под УЗИ и КТ навигацией при подозрении на туберкулез позвоночника и другие локализации туберкулеза костей и суставов. У пациентов с ВЛТ необходимо исключать туберкулез органов дыхания методами лучевой диагностики.

Общие задачи лучевой диагностики туберкулеза на различных этапах обследования и лечения пациента:

- *диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза;*
- *определение клинической формы;*
- *оценка активности и распространенности процесса;*
- *мониторинг и контроль результатов лечения.*

- **Рекомендуется** выполнить рентгенографию легких в двух проекциях и/или компьютерную томографию органов грудной полости и/или томосинтез легких пациентам для диагностики туберкулеза органов дыхания [64-66, 69, 117].

- **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

Комментарии: *целесообразно пациентам с подозрением на внелегочной туберкулез для исключения легочной локализации выполнить рентгенографию легких в двух проекциях. Рентгенография легких в двух проекциях и/или компьютерная томография органов грудной полости и/или томосинтез легких выполняется для определения формы, активности и распространенности процесса. По решению ВК*

рентгенография легких может быть заменена на компьютерную томографию органов грудной полости [381].

- **Рекомендуется** для мониторинга эффективности лечения выполнять контрольную рентгенографию в зависимости от локализации туберкулезного процесса [4, 66, 67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *исследование проводится 1 раз в два месяца. Преимущество рентгенографии, как метода лучевой диагностики, обусловлено небольшой лучевой нагрузкой на пациента и низкой стоимостью исследования. Благодаря аппарату рентгеновскому цифровому значительно снизилась доза облучения, повысилось качество изображения, изображение может быть сохранено в электронном формате.*

- **Рекомендуется** выполнить компьютерную томографию органов грудной полости и/или томосинтез легких лихорадящим пациентам с ВИЧ-инфекцией и выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений при рентгенографии легких с целью диагностики туберкулеза [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Для визуализации деструктивных полостей, выявления степени распространения контактной деструкции суставных концов, секвестров и выбора лечебной тактики **рекомендуется** пациентам с туберкулезом костей и суставов выполнять компьютерную томографию костей и суставов [71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Для раннего обнаружения воспалительных и некротических изменений в телах позвонков, оценки проходимости ликворных путей и выбора правильной лечебной тактики **рекомендуется** пациенту с туберкулезом позвоночника выполнять магнитно-резонансную томографию костной ткани [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** проведение бронхоскопии у пациентов с туберкулезом органов дыхания при отрицательных результатах микробиологического и молекулярно-биологического исследований мокроты для уточнения диагноза [4, 51, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *бронхоскопия позволяет получить визуальную информацию о состоянии трахеобронхиального дерева и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используется эндоскопический метод с видеосопровождением - бронхоскопия. В настоящее время чаще проводится видеотрахеобронхоскопия — эндоскопическое исследование бронхов. Во время диагностической бронхоскопии выполняют осмотр трахеи и бронхов (до сегментарных бронхов 4-5 порядка), различные биопсии (тканевые и жидкостные) из бронхов разного уровня, легочной ткани и лимфатических узлов средостения. Место биопсии устанавливают визуально или по данным компьютерной томографии. Возможно проведение эндосонографического исследования трахеи и бронхов с пункционной и аспирационной биопсией лимфатических узлов средостения, выполняемой с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются - получение трахео-бронхиального смыва, щеточная (браш-) биопсия, бронхоальвеолярный лаваж. Материал этих биопсийных манипуляций используется для микробиологических и цитологических исследований. Трансбронхиальная пункция лимфатических узлов, позволяют получить цитологический/гистологический материал и исследовать его, в том числе на МБТ. Биопсия легкого трансбронхиальная рентгенохирургическая, способна обеспечить получение биологического материала для морфологических и микробиологических исследований. При неэффективности указанных методов, должна применяться биопсия лимфатического узла интраоперационная, биопсия плевры, биопсия легкого, видеоторакоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения, легкого, плевры. В случае тотальной облитерации плевральной полости оправдано проведение открытой биопсии – диагностическая торакотомия [74-76].*

- **Рекомендуется** использовать миниинвазивные способы для диагностики заболеваний органов дыхания: фибробронхоскопию, видеомедиастиноскопию, видеоторакоскопию [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *диагностические операции выполняют при необходимости дифференциации туберкулеза с другими заболеваниями.*

- **Рекомендуется** при наличии клинических и/или рентгенологических признаков стеноза бронхов выполнять видеотрахеобронхоскопию. [382, 383,283].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Иммунодиагностика

- **Рекомендуется** включение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) в комплексное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование лицам с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких для установления диагноза [78, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном* (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) *обладает: 1) максимально высокой чувствительностью (98 - 100%) - частота положительных реакций у лиц, больных туберкулезом с активным процессом; 2) максимально высокой специфичностью (90-100%) - частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных M. tuberculosis, излеченных от туберкулеза; 3) отсутствием развития положительной реакции, связанной с вакцинацией вакциной для профилактики туберкулеза**; 4) минимальной частотой проявлений неспецифической аллергии; 5) минимальной частотой избыточно сильных реакций (ухудшение самочувствия, повышение температуры тела, головные боли и т. д).*

*Иммунодиагностика - специфические диагностические тесты: внитрикожные пробы с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови проводятся с целью выявления сенсибилизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза.*

Исследование уровня интерферона гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови назначают при отказе от проведения кожных тестов или невозможности их проведения по медицинским показаниям, риске получения ложноотрицательного результата.

- **Рекомендуется** исследование уровня интерферона-гамма на антигены микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) в крови пациентам с аллергическими, аутоиммунными заболеваниями с целью выявления туберкулезной инфекции и исключения влияния неспецифической аллергии на результат внутрикожных проб с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) [80-82, 338, 339, 340].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Исследование уровня интерферона-гамма на антигены микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) в крови *имеют высокое прогностическое значение. Проведение данных тестов in vitro не предполагает введение лекарственных препаратов в организм, что полностью исключает, во-первых, возможность нежелательных явлений в виде аллергических реакций у лиц, имеющих отягощенный аллергологический анамнез, во-вторых, затруднения при интерпретации результатов теста у лиц с кожными проявлениями аллергических заболеваний и состояний.*

*Положительный результат внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении)** и/или* исследования уровня интерферона-гамма на антигены микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) в крови *свидетельствует в пользу активно метаболизирующей популяции МБТ (размножающихся), что требует более тщательного обследования и наблюдения пациента с целью подтверждения или исключения локальной формы туберкулеза, в частности, выполнение КТ органов грудной полости. При сомнительном результате внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) целесообразно повторить пробу через 3-6 месяцев.*

У людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, существует риск ложноотрицательных

*результатов (анергии) при проведении диагностических тестов: при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл — для внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) и менее 100 клеток/мкл — для* исследования уровня интерферона гамма на антигены микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) в крови *[321, 322, 332, 333, 334].*

- **Рекомендуется** проведение пациентам с иммунодефицитами различного генеза (в том числе на фоне ВИЧ-инфекции) исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови пациентам с иммунодефицитами различного генеза (в том числе на фоне ВИЧ-инфекции) с целью выявления туберкулезной инфекции [83, 84, 341, 342, 343]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Консультации врачей.

- Для исключени ВЛТ **рекомендуется** назначить прием (осмотр, консультантации) врачей-специалистов (врача-уролога, врача-акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-гастроэнтеролога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-травматолога-ортопеда) [159-166, 347, 348, 349, 351, 352, 353, 363, 221].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Химиотерапия

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации инфекционного процесса и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибиотиков, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя:

- режим лекарственно-чувствительного туберкулеза;

*- режим изониазид**-резистентного туберкулеза;*

- режим МЛУ ТБ;

-режим пре-ШЛУ ТБ;

-режим ШЛУ ТБ.

Подробная информация о режимах химиотерапии содержится в приложении А3.

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя назначение химиотерапии проводится на основании результатов оценки риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Из данных анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применяемые препараты, приверженность к лечению, результаты ТЛЧ, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить клинически установленную МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ [4, 24, 60, 54].

Химиотерапия проводится в 2 фазы:

1. фаза интенсивной терапии – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах; может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции;

2. фаза продолжения лечения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:

*1. противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза): изониазид**, изоникотиноилгидразин железа сульфат, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**;*

*2. противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза): бедаквилин**, линезолид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, претоманид**, #клофазимин, #имипенем+[циластатин]**, #меропенем**, циклосерин**, теризидон**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.*

*При этом приоритетными препаратами для включения в схемы терапии являются бедаквилин**, линезолид**, лекарственные препараты группы фторхинолонов, а также рекомендуются к назначению циклосерин** или теризидон**, деламанид**[85]. #Клофазимин (противолепрозный препарат) может быть использован по решению ВК.*

*ВОЗ рекомендует деление препаратов для лечения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину**) на 3 группы в зависимости от соотношения их пользы и вреда:*

- *Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин** и #моксифлоксацин**), бедаквилин** и линезолид** сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;*
- *Группа В: циклосерин** или теризидон**, #клофазимин настоятельно рекомендуется для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний*
- *Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты в группе С отсортированы по ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда. К группе С относятся: этамбутол**, деламанид**, пиразинамид**, #имипенем +[циластатин]**, #меропенем**, #амикацин**, стрептомицин**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**.*

Подробное описание препаратов представлено в приложении А3.

- Настоятельно **рекомендуется** начинать химиотерапию туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза для улучшения результатов лечения [22, 60].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза следующим группам пациентов с установленным диагнозом при наличии или отсутствии бактериовыделения [2, 86].

– при установленной чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** (или только к рифампицину** при отсутствии результатов устойчивости к изониазиду** до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя);

– пациентам с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом без бактериовыделения при отсутствии клинически установленной МЛУ МБТ, пре-ШЛУ МБТ, ШЛУ МБТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При установлении лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду** и/или рифампицину** вне зависимости от длительности лечения по режиму химиотерапии туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя**, рекомендуется** смена режима химиотерапии у пациентов с туберкулезом в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии изониазид**-резистентного туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими (культуральными) методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду** или к изониазиду** в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности (ЛЧ) к рифампицину**, подтвержденной результатами микробиологического (культурального) исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования для улучшения результатов лечения [89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *при расхождении результатов определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) Mycobacterium tuberculosis complex к рифампицину**, полученных разными методами, дополнительно проводится двукратное молекулярно-биологическое исследование лекарственной чувствительности (ЛЧ) Mycobacterium tuberculosis complex к рифампицину** и фторхинолонам. После определения резистентности возбудителя к фторхинолонам пациенту должен быть назначен соответствующий режим химиотерапии (изониазид**-резистентный, МЛУ ТБ или пре-ШЛУ ТБ). При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) Mycobacterium tuberculosis complex к рифампицину** и невозможности проведения дополнительного двукратного молекулярно-биологического исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) Mycobacterium tuberculosis complex к рифампицину** и фторхинолонам, проводится дополнительное микробиологическое (культуральное) исследование для определения лекарственной чувствительности (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУ ТБ.*

Подробное описание режима представлено в разделе 3.1.2

Рекомендуется назначение режима химиотерапии МЛУ ТБ для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью (ЛУ) *(Mycobacterium tuberculosis complex)* к рифампицину** и изониазиду** или только рифампицину** любым методом и подтвержденной чувствительностью к фторхинолонам [51, 55, 91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *подробное описание режима представлено в разделе 3.1.4 и в приложении А3.*

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к фторхинолонам пациенту следует назначать режим пре-ШЛУ ТБ.

Пациентами с клинически установленной МЛУ возбудителя при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя считают:

– *пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена лекарственная устойчивость по крайней мере к одному из препаратов – изониазиду** или рифампицину**;*

– *пациентов, получавших лечение по режимам химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:*

- лечение проводилось под строгим контролем;

*- в лечении не применялись фторхинолоны (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**
(400 мг ежедневно)*);*

- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.

- **Рекомендуется** назначать режим пре-ШЛУ ТБ пациентам с установленной пре-ШЛУ возбудителя и пациентам с клинически установленной МЛУ/пре-ШЛУ возбудителя [92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *пациентами с клинически установленной пре-ШЛУ МБТ при отсутствии бактериовыделения и результатов определения лекарственной резистентности возбудителя считают:*

– *заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя (МЛУ или пре-ШЛУ МБТ у вероятного источника заражения должна быть задокументирована);*

– *пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду**, рифампицину**, и получавших фторхинолоны (левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно));*

– *пациентов, получавших лечение по режимам химиотерапии изониазид-резистентного, МЛУ туберкулеза, при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении*

бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:

- *лечение проводилось под строгим контролем;*
- *отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.*

- **Рекомендуется** назначение ШЛУ режима химиотерапии пациентам с туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и рифампицину** в сочетании с установленной устойчивостью хотя бы к одному фторхинолону, а также с устойчивостью к бедаквилину** или линезолиду**, а также пациентам с клинически установленной ШЛУ [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** проводить систематический мониторинг побочных реакций при проведении химиотерапии для повышения приверженности больных к лечению [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *подробное описание схемы мониторинга приведено в Приложении А3.6.*

3.1.1. Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Лечение ЛЧ туберкулеза может осуществляться по двум режимам (в течение 4 месяцев и 6 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

- **Рекомендуется** назначение изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** для пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом с подтвержденной или предполагаемой лекарственной чувствительностью (ЛЧ) *Mycobacterium tuberculosis complex* к рифампицину** и изониазиду** молекулярно-биологическими методами исследования или микробиологическими (культуральными) методами исследования для полного подавления микробной популяции длительностью не менее 6 месяцев [98, 99, 100, 101, 102, 2].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** в интенсивную фазу химиотерапии назначать комбинацию из 4 лекарственных препаратов первого ряда: изониазид**, рифампицин**, пиразинамид** и этамбутол**. В фазу продолжения лечения назначать комбинацию как минимум из 3 препаратов первого ряда: изониазид**, рифампицин** и пиразинамид** или этамбутол** [98, 99, 100, 101].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 4)

В интенсивную фазу химиотерапии *пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 60 суточных доз (2 месяца) комбинации из 4 основных препаратов, пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 90 (3 месяца).*

При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований и/или наличии положительной клинико-рентгенологической динамики после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных режимом лекарственно-чувствительного туберкулеза, переходят к фазе продолжения химиотерапии, в течение которой пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 120 доз (4 месяца), пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 150 (5 месяцев)[4].

Решением ВК фаза интенсивной терапии по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза может быть продлена [354, 355]

– до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя пациентам с впервые выявленным туберкулезом после приема 60 суточных доз;

*– до приема 120 и 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза только при ежемесячном подтверждении чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** пациентам любой группы после приема 90 суточных доз:*

– при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз;

– при отрицательных результатах микроскопических исследований, но при

отсутствии положительной или замедленной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 суточных доз.

При отсутствии лечебного эффекта химиотерапии к 2-3 месяцу лечения и сохранении бактериовыделения следует повторить определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций.

Длительность лечения больных генерализованным туберкулезом по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза продлевается до 12 месяцев [104].

В фазе продолжения терапии допускается назначение:

*– изониазида**, рифампицина** и пиразинамида** или этамбутола** одновременно - при отсутствии данных теста лекарственной чувствительности на изониазид** и рифампицин**; впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза; ранее получавшим лечение вне зависимости от распространенности процесса;*

*– изониазида** и рифампицина** одновременно - впервые выявленным пациентам с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии, при установленной лекарственной чувствительности к изониазиду** и рифампицину**;*

*– вместо рифампицина** в фазу продолжения может быть назначен рифапентин [355].*

Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным за исключением применения рифапентина 2-3 раза в неделю.

– длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;

– длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

Другие комбинации препаратов могут быть назначены по решению врачебной комиссии (ВК) в особых ситуациях, при этом длительность лечения может быть увеличена [4].

- **Рекомендуется** перевод пациента на фазу продолжения терапии проводить

после контролируемого завершения приема всех доз фазы интенсивной терапии режима лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопических исследований диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике для повышения эффективности лечения [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза назначение комбинированных препаратов с фиксированными дозами, соответствующих режиму [100, 101, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *применение таких препаратов, в том числе в диспергируемой форме, наиболее целесообразно для повышения приверженности больных к лечению [2, 101, 345, 346].*

- **Не рекомендуется** назначение интермиттирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза для предотвращения развития рецидивов [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** повторное определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций при сохранении или появлении бактериовыделения и (или) отрицательной клинико-рентгенологической динамике туберкулезного процесса для назначения эффективного лечения [106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение изоникотиноилгидразин железа сульфата вместо изониазида** при риске развития побочных реакций [107-109].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** назначение этионамида** вместо этамбутола** у пациентов с туберкулезным менингитом [111].

***Комментарий**: этионамид** имеет более благоприятный профиль безопасности, хорошо проникает в спинномозговую жидкость как в здоровых, так и в воспаленных мозговых оболочках.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение изониазида**, #рифапентина *(ежедневно в дозе 1200 мг/сут)*, пиразинамида** и #моксифлоксацина** (400 мг ежедневно) в течение 4 месяцев для полного подавления микробной популяции. В интенсивную фазу терапии назначается комбинация из четырех лекарственных препаратов: изониазид**, #рифапентин *(ежедневно в дозе 1200 мг/сут)*, пиразинамид** и #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно). В фазу продолжения лечения назначается комбинация из 3 лекарственных препаратов: изониазид**, #рифапентин *(ежедневно в дозе 1200 мг/сут)* и #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно) [112].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Данный режим химиотерапии назначается пациентам:

- с впервые выявленным туберкулезом легких;

- независимо от объема поражения легких;

- которые в течение 3 месяцев не получали лекарственные препараты из схемы химиотерапии;

- с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ лимфоцитов не менее 100 клеток/мкл [112].

*- с подтвержденной лекарственной чувствительностью к рифампицину**, изониазиду** и фторхинолонам МГМ и/или культуральными методами исследования.*

Прием препаратов, как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным. При сокращении длительности лечения до 4 месяцев прием #рифапентина должен быть ежедневным.

*В интенсивную фазу химиотерапии назначают на 2 месяца комбинацию из 4 препаратов: изониазид**, #рифапентин (ежедневно в дозе 1200 мг/сут), пиразинамид** и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут), в фазу продолжения - 2 месяца комбинацию из 3 препаратов: изониазид**, #рифапентин (ежедневно в дозе 1200 мг/сут) и #моксифлоксацин**(ежедневно в дозе 400 мг/сут).*

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза**

*Лечение изониазид**-резистентного туберкулеза может осуществляться **по одному** режиму.*

- **Рекомендуется** лечение пациента по режиму химиотерапии изониазид**-резистентного туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для повышения эффективности лечения и уменьшения частоты рецидивов [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение рифампицина**, левофлоксацина** этамбутола**, пиразинамида в течение 6 месяцев для пациентов с изониазид**-резистентным туберкулезом для полного подавления микробной популяции [113, 114, 89, 2, 357, 311].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *при известной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя к этамбутолу** и/или пиразинамиду** в схему терапии могут быть включены канамицин**, #амикацин** или капреомицин**, протионамид** или этионамид**. Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.*

- Длительность лечения по режиму химиотерапии изониазид**-резистентного туберкулеза **рекомендуется** продлить более 6 месяцев (по решению ВК) при условии сохранённой чувствительности к рифампицину** на всем протяжении лечения в целях полного подавления микробной популяции и достижения стойкой положительной динамики:

- при положительных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после приема 90 доз;

- при отрицательных результатах микроскопических и/или культуральных исследований, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 доз;

- при распространенном деструктивном процессе [113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *решение о необходимости продления сроков лечения по режиму химиотерапии изониазид**-резистентного туберкулеза у пациентов с внелегочным туберкулезом принимается ВК в каждом случае индивидуально.*

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

*Лечение МЛУ туберкулеза может осуществляться по **трем** режимам химиотерапии (в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 18-20 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.*

- **Рекомендуется** назначать лечение пациентам по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза длительностью не менее 6 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива. [115, 116, 72, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *при недостаточном ответе пациента на лечение по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза (по решению ВК) его длительность увеличивается до 20 месяцев [2].*

- **Рекомендуется** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, левофлоксацин** и #клофазимин (100 мг ежедневно), в течение 6 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследования для полного подавления микробной популяции [368].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, претоманид**, линезолид** и #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно), в течение 6 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследованиями для полного подавления микробной популяции [118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

*Весь курс химиотерапии пациент должен принимать комбинацию из 4 препаратов: бедаквилин**, претоманид** (ежедневно в дозе 200 мг/сут), линезолид** и #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут).*

- **Рекомендуется** назначение схемы, состоящей из комбинации не менее четырех лекарственных препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, #клофазимин, фторхинолон (левофлоксацин** или #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут) и пиразинамид**, в течение 9 месяцев всем пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам (молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследования для полного подавления микробной популяции [115, 307, 359, 358, 360, 311]:

- бедаквилин**, линезолид**, #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут), пиразинамид**;

- бедаквилин**, линезолид**, левофлоксацин**, #клофазимин (100 мг ежедневно), пиразинамид**;

- бедаквилин**, деламанид** линезолид**, левофлоксацин**, пиразинамид**;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Длительность режима химиотерапии МЛУ туберкулеза может быть увеличена до 20 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК [2].

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение не менее 18 месяцев пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) [135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** в интенсивной фазе режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначать комбинацию, одновременно включающую не менее пяти противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя [135, 311].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *больному назначается бедаквилин**, линезолид**, препарат из группы фторхинолонов (левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут), спарфлоксацин**) и деламанид**, а также один дополнительный препарат с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*При назначении **бедаквилина** в составе режима химиотерапии:*

- необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя;

*- общая продолжительность курса лечения бедаквилином** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента [96, 97, 115, 122, 123].*

*При назначении **деламанида** в составе режима химиотерапии:*

- необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя;

*- общая продолжительность курса лечения деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены пиразинамид**, #клофазимин* (100 мг ежедневно), *циклосерин** или теризидон**, этамбутол**, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина** возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии*

*могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.*

Эффективное завершение интенсивной фазы подтверждается получением двух последовательных отрицательных результатов посева мокроты или другого диагностического материала с интервалом в один месяц [91, 124, 125, 311].

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

- **Рекомендуется** в фазе продолжения режима химиотерапии МЛУ туберкулеза назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя для повышения эффективности лечения [106, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Лечение пре-ШЛУ туберкулеза может осуществляться по трем режимам (в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 18-20 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

- **Рекомендуется** назначать лечение пациентам по режиму химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза длительностью не менее 6 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива [106, 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *длительность режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза может быть увеличена до 20 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК.*

- **Рекомендуется** назначение комбинации следующих препаратов: бедаквилин**, линезолид**, деламанид** и #клофазимин (100 мг ежедневно), в течение 6 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследованиями или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** назначение комбинации из следующих препаратов: бедаквилин**, претоманид**, линезолид**, в течение 6 месяцев всем пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследованиями или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [118, 124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение 9 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких или неизвестной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследованиями или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ для полного подавления микробной популяции [91, 125, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Больному назначается бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, а также два дополнительных препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*При составлении схемы терапии могут быть включены циклосерин** или теризидон**, #клофазимин* (100 мг ежедневно)*, пиразинамид**, этамбутол**, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя [127, 123, 311].*

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3 (приложение А3.3).

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов в течение не менее 18 месяцев пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом для полного подавления микробной популяции [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *больному назначается бедаквилин**, линезолид**, деламанид**, а также два дополнительных препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*Бедаквилин** в составе режима химиотерапии необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя; общая продолжительность курса лечения бедаквилином** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента [122, 128, 123].*

*Деламанид** в составе режима химиотерапии необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя; общая продолжительность курса лечения деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены циклосерин** или теризидон**, пиразинамид**, #клофазимин* (100 мг ежедневно)*, этамбутол**, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина**возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов (левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (ежедневно в дозе 400 мг/сут) возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. [311].*

Эффективное завершение интенсивной фазы подтверждается получением двух последовательных отрицательных результатов посева мокроты или другого диагностического материала с интервалом в один месяц [91, 124, 125, 311].

В фазе продолжения режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза необходимо назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, для повышения эффективности лечения [106, 91].

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

Лечение ШЛУ туберкулеза может осуществляться по одному режиму.

- **Рекомендуется** назначение не менее пяти лекарственных препаратов не менее 18 месяцев пациентам с ШЛУ туберкулезом с подтвержденной или предпологаемой лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологическими исследованиями и/или микробиологическими (культуральными) исследованиями для полного подавления микробной популяции [121, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 125].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

*Больному назначается бедаквилин** или линезолид**, деламанид**, а также три дополнительных препарата с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

*При назначении бедаквилина** в составе режима химиотерапии:*

- Необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя;

*- Общая продолжительность курса лечения бедаквилином** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента* [96, 97, 115, 122].

*При назначении деламанида** в составе режима химиотерапии:*

- Необходимо применять в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, к которым сохранена или предполагается лекарственная чувствительность возбудителя;

*- Общая продолжительность курса лечения деламанидом** составляет 24 недели (6 месяцев) и может быть продлена по решению ВК при условии информированного согласия пациента.*

*При невозможности составления схемы терапии из вышеперечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены пиразинамид**, #клофазимин* (100 мг ежедневно)*, циклосерин** или теризидон**, этамбутол**, протионамид** или этионамид**. Применение капреомицина**, канамицина** или #амикацина** возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя. В схему терапии могут быть включены #имипенем+[циластатин]*** (2000+2000 мг/сут) *или #меропенем*** (3000-4000 мг ежедневно)*, аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Применение фторхинолонов (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**) возможно при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя [128, 123, 127, 311].*

В фазе продолжения режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза необходимо назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех эффективных противотуберкулезных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, для повышения эффективности лечения [2].

Длительность режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза может быть увеличена до 24 месяцев при недостаточном ответе пациента на лечение по решению ВК.

Дозы лекарственных препаратов вне показаний указаны в приложении А3.

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача-торакального хирурга и врача-фтизиатра, врача-травматолога-ортопеда, врача-нейрохирурга, врача-уролога, врача-акушера-гинеколога, врача-офтальмолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-кардиолога, врача-пульмонолога, врача-терапевта до начала химиотерапии и в период химиотерапии [4].

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

1. При активном туберкулезе перед проведением плановой операции химиотерапия должна продолжаться не менее двух месяцев;

2. Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода;

3. Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ;

4. При составлении режима химиотерапии пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, учитываются результаты определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала;

У пациентов с ВИЧ-инфекцией экстренные, диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулёза и его осложнений проводятся вне зависимости от степени иммуносупрессии, наличия или отсутствия антиретровирусной терапии, исходя из наличия показаний также, как и у пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом. Риск послеоперационных осложнений снижается у пациентов с уровнем CD 4+ более 200 кл/мкл на фоне АРВТ [138].

- **Рекомендуется** выполнять оперативное лечение больным туберкулезом органов дыхания при отсутствии положительной динамики от этиотропной химиотерапии [139, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

Показания к операции:

1. Туберкулема от 2 см

2. Кавернозный туберкулез

3. Фиброзно-кавернозный туберкулез

4. Осложнения туберкулеза: легочное кровотечение, пневмоторакс, бронхиальный свищ, эмпиема плевры.

5. Дифференциальная диагностика туберкулеза с другими заболеваниями.

Противопоказания к операции:

1. Значительное поражение легочной ткани туберкулезным процессом, не позволяющее добиться прекращения бактериовыделения и (или) ликвидации полостей распада ни одним из рекомендуемых хирургических методов.

2. Туберкулез бронха по предполагаемой линии пересечения или бронхов, дренирующих часть легкого, которую планируется подвергнуть коллапсу.

3. Легочно-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA), амилоидоз внутренних органов

4. Сопутствующие заболевания: любое состояние в стадии декомпенсации, которое может угрожать жизни пациента, в том числе сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная, почечная недостаточность.

- **Рекомендуется** определить показания к оперативному лечению в первые 2-4 месяца от начала этиотропной терапии [139, 141, 142, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *смещение сроков оперативного лечения при неэффективности этиотропной химиотерапии может приводить к дальнейшему распространению туберкулеза и невозможности выполнения операции. Рациональные сроки хирургического лечения на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза по достижению стабилизации составляют: при сформированных туберкулемах после 2 месяцев противотуберкулезной химиотерапии, при кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе – после 4 месяцев при сохраненной чувствительности и после 6 месяцев при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Следует подчеркнуть, что эти сроки являются ориентировочными, в каждом конкретном случае оптимальный срок проведения операции определяется клинико-рентгенологической динамикой. Именно ее отсутствие на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза представляет показания для проведения операции. В некоторых случаях (при развитии рецидивирующего легочного кровотечения, неуклонном прогрессировании процесса у больных казеозной пневмонией) хирургическое лечение туберкулеза может быть проведено в более ранние сроки.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга первичный всем пациентам с ЛУ туберкулезом для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении [4, 144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при туберкулезе органов дыхания применяются следующие хирургические вмешательства: резекция лёгких, пневмонэктомия, торакопластика,* экстраплевральный пневмолиз*; дренирование плевральной полости; плеврэктомия;*

операции на бронхах (окклюзия, резекция и пластика, реампутация культи), лимфаденэктомия медиастинальная.

- **Рекомендуется** выполнять резекции легкого различного объема по поводу туберкулеза в соответствии с установленными показаниями [139, 145, 140, 141, 142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *резекции легкого должны выполняться в подавляющем большинстве случаев хирургического лечения туберкулеза легких. При ограниченных туберкулезных поражениях выполняют краевые, сегментарные, бисегментарные резекции. При распространенных туберкулезных процессах выполняют лобэктомии, комбинированные и мультисегментарные, а также двусторонние резекции. При тотальном поражении легкого выполняют пневмонэктомию, при этом локальные (до двух сегментов) очаговые и (или) деструктивные изменения в контрлатеральном легком не являются противопоказанием к операции при отсутствии прогрессирования.*

- **Рекомендуется** проводить торакопластику и торакомиопластику при наличии противопоказаний к резекции легкого. Сочетание торакопластики и эндоскопической клапанной бронхоблокации усиливает лечебный эффект [141, 146, 147, 148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *оперативное лечение выполняют для создания лечебного коллапса пораженного легкого при невозможности выполнить резекцию и для коррекции объема гемиторакса после ранее произведенной резекции легкого в случае неполного расправления легкого и формирования остаточной плевральной полости. Также торакомиопластическое оперативное лечение проводят при лечении бронхиальных свищей, закрытии дефектов грудной стенки. В качестве альтернативы торакомиопластике может быть выполнен экстраплевральный пневмолиз. Для санации плевральной полости при эмпиеме, в ряде случаев, выполнять торакостомию.*

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезным экссудативным плевритом проводить плевральную пункцию или торакоцентез [142, 150, 151, 152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *при туберкулезном поражении в экссудативную фазу проводят пункционное лечение и дренирование. Дренирование плевральной полости проводят в случае скопления воздуха и (или) экссудата при неэффективном пункционном ведении. С целью ликвидации полости эмпиемы, удаления гнойно-фибринозного содержимого, казеозных масс, предотвращения развития плеврогенного пневмофиброза и для обеспечения расправления легкого производят плеврэктомию с декортикацией легкого (тотальную или частичную).*

- **Рекомендуется** выполнять плеврэктомию при сохранении специфического туберкулезного воспаления в плевре [153].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- **Рекомендуется** выполнять эндоскопическую клапанную бронхоблокацию для создания коллапса легкого при деструктивных процессах, в том числе в сочетании с торакомиопластикой [154, 155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *эндоскопические методы лечения применяют при легочных кровотечениях, бронхиальных свищах, а также в качестве метода создания коллапса пораженной деструктивным процессом части легкого. Основным методом является эндоскопическая клапанная бронхоблокация. При развитии стенозов трахеи и главных бронхов проводят эндоскопическую дилатацию (бужирование) с последующим эндоскопическим стентированием трахеи и бронхов.*

- **Рекомендовано** выполнять дренирование плевральной полости при пневмотораксе, пиопневмотораксе, эмпиеме плевральной полости [155-157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *для выполнения дренирования плевральной полости проводят как малоинвазивные оперативные вмешательства (временная эндоскопическая окклюзия бронха), так и значительные по объему высокотехнологичные вмешательства – пневмонэктомию, окклюзию главного бронха, легочной артерии, торакомиопластику.*

- **Рекомендуется** больным туберкулезом костей и суставов выполнять оперативное лечение с целью восстановления опорно-двигательных функций [158-163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *хирургическое лечение больных туберкулезом костей и суставов направлено на проведение санации очага, обеспечение стабильности сегмента и коррекцию кифотической деформации [164].*

- **Рекомендуется** больным с туберкулезом позвоночника выполнять трепанобиопсию костей позвоночника под контролем компьютерной томографии [165-172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *трепанобиопсию позвоночника проводят для получения диагностического материала для проведения микробиологического, вирусологического и патоморфологического исследования. При выявлении возбудителей определяют мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций.*

При выраженном нарушении сагиттального баланса проводится его хирургическая коррекция [174].

- **Рекомендуется** больным с туберкулезным артритом тазобедренного и коленного сустава выполнять биопсию тканей сустава, остеонекрэктомию, артродез, эндопротезирование [175-178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *биопсию сустава выполняют на дооперационном этапе с целью получения биологического материала для микробиологического, вирусологического и патоморфологического исследования [179].*

При выявлении возбудителей определяют чувствительность микроорганизмов к противотуберкулезным препаратам и антиретровирусным препаратам. Операцией выбора при активном туберкулезном артрите является резекция сустава с двухэтапным эндопротезированием. На первом этапе интраоперационно изготавливается

анатомически-адаптированный цементный спейсер (цемент костный, не антибактериальный), насыщенный противотуберкулезными препаратами согласно чувствительности возбудителя, и устанавливается вместо резецируемых костных облразований [180].

3.3 Иное лечение

3.3 Подраздел 1 Наложение интраплеврального пневмоторакса и наложение пневмопенитонеума

Управляемый коллапс предполагает создание охранительных условий для пораженного органа или его части в виде уменьшения эластического напряжения легкого и частичном сближении стенок каверны, а также способствует возникновению висцеро-висцеральных рефлексов, приводящих к снижению тонуса эластических и гладкомышечных элементов легкого, что способствует рубцеванию деструкции и абациллированию пациента.

- **Рекомендуется** наложение интраплеврального пневмоторакса (ИП):

– при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у пациентов при непереносимости основных противотуберкулезных препаратов (ХП), лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканья.

– при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки пациента к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого (на стороне наименьшего поражения) для закрытия полостей распада в легких [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии*: интраплевральный пневмоторакс (ИП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении воздуха в грудную клетку между париетальным и висцеральным листками плевры. Интраплевральный пневмоторакс (ИП) назначается по строго определенным показаниям.*

Противопоказаниями к ИП являются:

1. клинические формы:

- *казеозная пневмония;*
- *цирротический туберкулез легких;*
- *экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП.*

2. каверны:

- *размерами более 6 см.;*
- *расположенные в цирротических участках легкого;*
- *примыкающие к плевре;*
- *блокированные (противопоказание временное).*

3. общие противопоказания:

- *активный туберкулез бронха на стороне поражения;*
- *активное воспаление бронхов любой природы;*
- *стеноз бронха 2-3 степени;*
- *эмфизема легких;*
- *пневмокониоз;*
- *дыхательная недостаточность II-III степени;*
- *бронхообструктивный синдром;*
- *состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;*
- *поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС: стенокардия III-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II-III степени);*
- *возраст пациента старше 60 лет.*

● **Рекомендуется** наложение пневмоперитонеума для повышения эффективности лечения при деструктивных формах туберкулеза при:

– деструктивных процессах в нижних долях легких независимо от клинической формы;

– деструктивных процессах в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможности проведения ИП;

– кровохарканье [4, 181, 182].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *пневмоперитонеум (ПП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении воздуха в брюшную полость. При выполнении ПП введенный в*

брюшную полость газ вызывает висцеро-висцеральный рефлекс, спадение лёгкого, подъём диафрагмы, усиление рёберно-диафрагмального дыхания, повышение лимфотока, улучшение кровообращения, усиление окислительных процессов, артериализацию крови.

Противопоказания к ПП:

1. облитерация дренирующего бронха в процессе заживления каверны и образование «блокированной» каверны;

2. генерализованный, в т. ч. милиарный туберкулез;

3. дыхательная недостаточность II-III степени;

4. воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые, перерастянутый брюшной пресс;

5. активный туберкулез органов малого таза;

6. ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов;

7. амилоидоз внутренних органов;

8. ранний послеоперационный период на органах брюшной полости.

- **Рекомендуется** назначение клапанной бронхоблокации для лечения деструктивных изменений у пациентов с туберкулезом легких (в первую очередь, инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких) при:
  - длительно незакрывающейся деструкции при адекватной химиотерапии;
  - состояниях и/или обстоятельствах (непереносимость противотуберкулезных препаратов, МЛУ МБТ, сопутствующих заболеваниях), обусловливающих невозможность проведения адекватной химиотерапии;
  - сопутствующих заболеваниях, повышающих риски неэффективного лечения и/или рецидива туберкулеза [183, 154, 310].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *эндоскопическая клапанная бронхоблокация (эКББ) – метод создания лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (инструмента для блокировки бронха (клапана)). Технология эКББ используется как малоинвазивный немедикаментозный метод в лечении деструктивных изменений при туберкулезе легких. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого (локальный коллапс легкого) при сохраненной дренажной функции, что*

достигается путем установки в просвет дренирующего бронха (сегментарного и крупнее) эндобронхиального клапана (инструмента для блокировки бронха (клапана). Эндобронхиальный клапан (инструмент для блокировки бронха (клапан) устроен таким образом, что при интенсивном выдохе и кашле воздух и бронхиальное содержимое выходят через него из блокированного участка легкого, а при вдохе туда не поступает атмосферный воздух, это и приводит к локальному коллапсу легкого иногда вплоть до ателектаза. В Российской Федерации налажено промышленное производство эндобронхиальных клапанов (инструмента для блокировки бронха (клапана)) разных размеров.

Режим химиотерапии, на фоне которого применяется эндоскопическая клапанная бронхоблокация, должен выбираться согласно Приказа Минздрава России № 951 от 2014 г. с соблюдением принципов, изложенных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания.[2]

Химиотерапия должна предшествовать эндоскопической клапанной бронхоблокации, продолжаться во время нее и после ее завершения (извлечения эндобронхиального клапана (инструмента для блокировки бронха (клапана)). Так как метод эКББ влияет только на процессы репарации, наиболее ярко проявляющиеся закрытием полостей распада (каверн), то сроки антибактериального воздействия должны соблюдаться, в соответствии с режимом химиотерапии. Настоятельно рекомендуется сочетание эКББ и лечебного ПП для предупреждения перерастяжения неблокированных участков легкого, для этих целей нежелательно применять ИП из-за высокой вероятности плевральных осложнений. Можно говорить и о том, что эндоскопическая клапанная бронхоблокация практически заменила собой лечебный пневмоторакс во фтизиатрии.

- **Рекомендуется** применение комбинированной коллапсотерапии (ИП+ПП) для повышения эффективности лечения при деструктивных формах туберкулеза при:

– двустороннем деструктивном туберкулезе лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;

---

[2] Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (Приказ Минздрава России от 29.12.2014 №951).

– одностороннем деструктивном туберкулезе легких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;

– рецидивирующем кровохарканье и или легочном кровотечении [181, 182, 309].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *сочетанный коллапс – комбинация ПП и ИП или сочетание эКББ, ПП и ИП на противоположном эКББ легком.*

3.3 Подраздел 2 Патогенетическая терапия и симптоматическая терапия

Патогенетическая терапия применяется для комплексного лечения пациентов и повышения эффективности лечения за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на состояние различных систем организма пациента.

Способ применения, дозы и кратность приема препаратов представлены в приложении А3.8.

Патогенетическая терапия включает немедикаментозные и медикаментозные методы и средства [4, 184].

Немедикаментозные методы:

– *режим;*

– *лечебное питание;*

– *воздействие климата и других санаторных факторов;*

– *физиотерапия.*

Медикаментозные методы (лекарственная терапия).

- **Рекомендуется** назначение патогенетического лечения с использованием одного или нескольких мединакментозных средств [187, 191]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение интерферона гамма человеческого рекомбинантного** при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии [185, 186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *назначение интерферона гамма человеческого рекомбинантного** может потенцировать антибактериальный эффект изониазида**, увеличивая вероятность полного и максимально раннего абациллирования пациентов, находящихся на изониазид**-содержащих режимах химиотерапии. Для ускорения репаративных процессов и сокращения сроков бактериовыделения целесообразно использовать интерферон гамма человеческий рекомбинантный** при лечении больных туберкулезом. В качестве адъювантного средства интерферон гамма человеческий рекомбинантный** повышает эффективность противотуберкулезной терапии, стимулируя клеточное звено иммунитета, усиливая фагоцитоз и активность макрофагов, что позволяет ускорить гибель внутриклеточных микобактерий. Отсутствие или недостаток выработки интерферона гамма ассоциированы с чрезмерным ростом внутриклеточных патогенов и неблагоприятным прогнозом заболевания.*

- **Рекомендуется** назначение глутамил-цистеинил-глицин динатрия** при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии, а также с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов [188-190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *полученные экспериментальные и клинические данные подтверждают потенцирующее действие глутамил-цистеинил-глицин динатрия** на противотуберкулезные препараты основного и резервного рядов.*

- **Рекомендуется** назначение #натрия тиосульфата** (внутривенное введение 30 % раствора натрия тиосульфата по 10 мл ежедневно 30 дней) при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии [4, 195-197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *способствуя восстановлению дисульфидных связей, #натрия тиосульфат** предупреждает окислительное повреждение белков и является эффективным антиоксидантом. Препарат следует применять в интенсивную фазу лечения у больных с экссудативным характером тканевой воспалительной реакции. Кроме того, препарат показан для применения у больных туберкулезом, независимо от*

клинической формы, при развитии побочных, в первую очередь, гепатотоксических, реакций на противотуберкулезные препараты.

- **Рекомендуется** назначение тауpактанта** при лечении больных туберкулезом в качестве адъювантной противотуберкулезной терапии [198-201, 202-204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии*: тауpактант** (легочные сурфактанты) обладает способностью снижать поверхностное натяжение на поверхности легочных альвеол, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов. повышает активность альвеолярных макрофагов и улучшает мукоцилиарный клиренс. Кроме того, препарат уменьшает объем посттуберкулезных изменений, препятствуя формированию хронических обструктивных изменений после завершения основного курса лечения туберкулеза [204, 205]. Тауpактант** следует применять у больных туберкулезом легких, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией, не ответивших положительной динамикой на лечение противотуберкулезными препаратами в течение 2-6 месяцев. Противопоказаниями являются: наличие/склонность к кровохарканью и легочным кровотечениям; синдром утечки воздуха; возраст до 18 лет.*

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов (преднизолона** или дексаметазона**) в качестве адъювантной терапии при лечении пациентов с туберкулезом органов дыхания, менингитом, перикардитом [206-209].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии*: глюкокортикоиды должны применяться по строгим показаниям у пациентов с туберкулезным менингитом, перикардитом и плевритом и при условии наличия адекватного режима химиотерапии с постепенным снижением дозы в течение 6-8 недель. Глюкокортикоиды могут назначаться по другим показаниям индивидуально по решению врачебной комиссии.*

Назначение лекарственных средств может применяться с целью предотвращения и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты [4, 210].

Основные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, а также алгоритмы их предупреждения и купирования описаны в приложении А3.

Дозы лекарственных препаратов и длительность указаны в приложении А3.

- **Рекомендуется** назначение лекарственных средств для симптоматической коррекции побочных реакций противотуберкулезных препаратов и купирования симптомов заболевания [194, 211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *пациенту могут быть назначены препараты следующих групп:*

- *A09AA Ферментные препараты*
- *A04AA Блокаторы серотониновых 5НТ3-рецепторов*
- *A11HA Другие витаминные препараты;*
- *A11DA Витамин В1;*
- *A11HA02 Пиридоксин** (витамин В6)*
- *A16AA Аминокислоты и их производные;*
- *A05AA Препараты желчных кислот;*
- *A05BA Препараты для лечения заболеваний печени;*
- *A02BC Ингибиторы протонного насоса;*
- *A02BA Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов;*
- *A03AD Папаверин и его производные;*
- *A06AD Осмотические слабительные средства;*
- *A07BC Другие адсорбирующие кишечные препараты;*
- *A07DA Препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта;*
- *A03FA Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта;*
- *A12CX Другие минеральные вещества;*
- *B05AA Кровезаменители и препараты плазмы крови;*
- *B01AB Группа гепарина;*
- *B02AA Аминокислоты;*
- *B03BA Витамин В12 (цианокобаламин и его аналоги);*
- *B03AB Пероральные препараты трехвалентного железа*
- *B03AC Парентеральные препараты трехвалентного железа;*
- *B05XA Растворы электролитов;*
- *C03CA Сульфонамиды;*
- *C03DA Антагонисты альдостерона;*

- *M01AB Производные уксусной кислоты и родственные соединения;*
- *M01AE Производные пропионовой кислоты;*
- *M03BX Другие миорелаксанты центрального действия;*
- *M04AA Ингибиторы образования мочевой кислоты*
- *N02BE Анилиды;*
- *N06AA Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов;*
- *N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты;*
- *R03AC Селективные бета 2-адреномиметики;*
- *R05CB Муколитические препараты;*
- *R03DA Ксантины;*
- *R06AC Замещенные этилендиамины;*
- *R06AE Производные пиперазина;*
- *R06AX Другие антигистаминные средства системного действия;*
- *L03AX Глутамил -цистеинил-глицин динатрия***
- *L03AB Интерферон гамма человеческий рекомбинантный***

Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применения диагностических методов для оценки имеющихся нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться различные методы диагностики (клинические, инструментальные, лабораторные).

3.4 Диетотерапия

Рекомендуется больным туберкулезом назначать высококалорийная диету (не менее 3100 ккал/сут) с увеличенным содержанием легкоусвояемых белков [384].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *диетотерапия должна осуществляться согласно Приказа Минздрава России от 05.08.2003 N 330 (ред. от 19.02.2024) "О мерах по*

совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации".

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение и представляют собой последовательных взаимодополняющие мероприятия по восстановлению здоровья больных туберкулезом, улучшению исходов его лечения и профилактике рецидивов, имеющую доказанную клиническую и социальную эффективность, подверженную международными исследованиями и рекомендациями [223, 224, 235, 371, 372]

- **Рекомендуется** рассматривать возможности применения медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения по показаниям у всех больных туберкулезом, а также излеченных от туберкулеза лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями или высоким риском рецидива процесса [211, 215, 216, 235, 373] [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Медицинская реабилитация, нейропсихологическая и социально-реабилитационная работа являются основными составляющими комплексной реабилитационной помощи пациентам с туберкулезом и осуществляются на стационарном, амбулаторном и санаторном этапах специализированной медицинской помощи, в том числе в условиях дневного стационара.*

- **Рекомендуется** проводить социально-реабилитационную работу уже с момента подтверждения диагноза, проводить весь период лечения и, по показаниям, после клинического излечения в период диспансерного наблюдения пациента [215-218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *действующий Порядок организации медицинской реабилитации взрослых*[3] *определяет медицинскую реабилитацию как комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций организма, в том числе с применением технических средств реабилитации, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.*

- **Рекомендуется** для оценки реабилитационного статуса использовать данные анамнеза, наличие жалоб и клинических симптомов, данные рентгенологических и функциональных исследований в динамике, а также ряд опросников и инструментов оценки состояния и реабилитационного потенциала пациента [220-223, 225].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** рассматривать возможность реабилитации пациента с заболеванием дыхательной системы во всех случаях туберкулеза легких, а также после излечения от туберкулеза у пациентов, имеющих снижение физической работоспособности, зарегистрированные респираторные симптомы, сопутствующие заболевания, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, бронхоэктазы, фиброз легких [210, 223, 224, 234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** рассматривать возможность реабилитации пациента после оперативного лечения или при наличии показаний к плановому хирургическому

[3] *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788 н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых“*

вмешательству по поводу туберкулеза легочной и внелегочных локализаций [369, 374, 375].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** включать в программы реабилитации пациента с заболеванием дыхательной системы для больных туберкулезом групповые и индивидуальные занятия лечебной физкультурой, включающие аэробные упражнения для тренировки выносливости, тренировку респираторных мышц, применение методов очистки дыхательных путей, а также (для больных всеми формами туберкулеза) методы лечебного питания и нутритивной коррекции, психологического сопровождения, и меры социальной поддержки, обеспечивающие повышение эффективности комплексного лечения, профилактику рецидивов и обострений, а также улучшение качества жизни пациентов [219, 223, 225-233, 249, 251, 252].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *включение реабилитационных технологий в программу реабилитации больных туберкулезом должно осуществляться с учетом показаний, противопоказаний и факторов риска, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий [225, 233-235, 255].*

- **Рекомендуется** включать в комплекс реабилитационных мероприятий больных туберкулезом физиотерапевтические методы [236-244].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: к *физиотерапевтическим методам относят использование аэрозольтерапии, воздействие синусоидальными модулированными токами, электрическим полем ультравысокой частоты, магнитотерапия, лазеротерапия низкоинтенсивным лазерным излучением, ультразвуковое лечение, а также, а также электрофорез лекарственных препаратов и другие методы с подтвержденной эффективностью.*

Выбор физических факторов для включения в комплекс лечебных мероприятий больных туберкулезом легких должен основываться на механизмах лечебного воздействия

каждого из этих физических факторов с учетом особенностей течения специфического процесса (типа воспалительной реакции и фазы заболевания) [22-30, 42].

- **Рекомендуется** осуществлять проведение второго и третьего этапа реабилитации больных туберкулезом, а также клинически излеченных от туберкулеза лиц, в условиях санаторно-курортных организаций в соответствии с медицинскими показаниями для санаторно-курортного лечения взрослого населения при заболевании туберкулезом[4] [215, 217, 249, 255 -257].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *проведение реабилитационных мероприятий в условиях санатория у пациентов, завершивших стационарный этап лечения, в том числе функцию внешнего дыхания и психологическое состояние пациентов [257, 258, 260-262].*

***Санаторно-курортное** лечение больных активным туберкулезом является завершающим этапом терапии туберкулеза, направленным на дальнейшее подавление активности возбудителя и закрепление результатов интенсивной фазы лечения.*

- **Рекомендуется** по завершению интенсивной фазы лечения направлять для дальнейшего лечения в фазе продолжения химиотерапии в специализированные санаторно-курортные организации всех больных активным туберкулезом, в том числе после хирургического лечения, а также активным туберкулезом других органов и систем при отсутствии бактериовыделения [211, 217, 220, 361].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Медицинские показания и противопоказания для санаторно-курортного лечения взрослого населения при заболевании туберкулезом определены Приказом Минздрава России от 28.09.2020 № 1029н[5].

- **Рекомендуется** направлять в специализированные санаторно-курортные организации пациентов, достигших клинического излечения от туберкулеза, при наличии

[4] *Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 19 июля 1996 г. N 291 «О совершенствовании санаторно- курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом»*

[5] *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.09.2020 № 1029н "Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения"*

сопутствующих заболеваний и других отягощающих факторов с целью проведения противорецидивных курсов терапии туберкулеза и достижения полной медицинской и трудовой реабилитации пациентов[2] [220, 212, 371, 372].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Продолжительность санаторно-курортного лечения больного туберкулезом составляет от 21 дня и более[2], которая определяется решениями врачебной комиссии санатория.*

Рекомендуется в условиях специализированных противотуберкулёзных санаториев сочетать профилактическое назначение противотуберкулёзных препаратов с климатотерапией, диетотерапией, а также методами физиотерапии, что способствует повышению эффективности противорецидивных мероприятий и снижению частоты хронизации процесса [212, 215, 218, 248]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** проведение санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением природных лечебных ресурсов (лечебный климат) больным туберкулезом после прекращения бактериовыделения в результате проведения интенсивной фазы химиотерапии вне зависимости от наличия лекарственной устойчивости возбудителя[6][244, 192, 361, 244].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *медицинские противопоказания для санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением природных лечебных ресурсов включают туберкулез любой локализации в интенсивную фазу лечения при наличии*

---

[6] Приказ Минздрава России от 27.03.2024 г. №143 н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, указанных в п.2 статьи 2.1. Федерального закона от 23 февраля 1995 г. №26-ФЗ «О природных лечебных ресурсах, лечебно – оздоровительных местностях и курортах», их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторно – курортного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов»

бактериовыделения, подтвержденного микроскопическим или микробиологическими (культуральными) исследованиями.

- **Рекомендуется** проводить санаторно-курортное лечение с применением природных лечебных факторов (климатолечение и аэротерапия, терренкур, использование питьевых минеральных вод) в условиях санаторных организаций целесообразно осуществлять в комплексе с другими методами реабилитации (лечебная физкультура, лечебное питание, в том числе кумысолечение, физиотерапия, патогенетическая терапия по показаниям) [219, 249, 250, 258, 260, 261, 263].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** в условиях специализированных санаторно-курортных организаций включать в комплекс реабилитационных мероприятий этиотропные и патогенетические методы, медикаментозные методы коррекции сопутствующих заболеваний и другой патологии органов и систем, последствий развития нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной терапии, психологические и медицинские методы лечения табачной и алкогольной зависимостей [219, 250, 253, 259-263].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *в случае признания пациента инвалидом дальнейшие мероприятия по реабилитации и абилитации инвалида определяются индивидуальной программой реабилитации в соответствии с требованиями ст. 9 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 N 181-ФЗ*[7].

- **Рекомендуется** включать в программы санаторно-курортного лечения и реабилитации пациентов образовательные программы формирования приверженности к здоровому образу жизни, групповое и индивидуальное профилактическое консультирование, санитарно-просветительскую работу, организацию школ по отказу от потребления табака [223, 249, 251, 262].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

7 Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 N 181-ФЗ.

Комментарии: *многопрофильный образовательный компонент должен содержать в доступной для пациента форме информацию о туберкулезе и посттуберкулезных изменениях в легких, наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях дыхательных путей, пользе ежедневной физической активности, правильного питания, значимости медикаментозной терапии [16, 18, 37]. Целесообразно включать в образовательные программы меры по раннему и эффективному отказу от курения и указывать на риски, связанные со злоупотреблением алкоголем, начиная с уровня первичной медико-санитарной помощи [250, 253, 254, 255].*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика туберкулеза в настоящее время складывается из комплекса мероприятий и основывается на требованиях, изложенных в Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».[8]

В настоящее время диспансерное наблюдение пациентов с туберкулезом осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.03.2019 N 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за пациентами с туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 6–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного Приказом № 932н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. (ред. от 19.05.2023)»[9].

[8] *Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»*

[9] *Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 127 н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за пациентами с туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов –6 – 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом № 932н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. (ред. от 19.05.2023)»*

В настоящее время сроки проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза осуществляются в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 года № 190н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» утверждает новый порядок проведения профилактических медицинских осмотров населения для выявления туберкулеза)[10].

Различают социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулеза.

К мерам социальной профилактики относят:

- *оздоровление условий труда и быта;*
- *формирование здорового образа жизни;*
- *нормативная регуляция миграции;*
- *борьба с алкоголизмом и наркоманией;*
- *социальная поддержка малоимущих, бездомных, прибывших из мест лишения свободы*[11]*;*
- *соблюдение санитарно-гигиенических норм во ФСИН.*

Под санитарной профилактикой понимают планомерную организацию и проведение системы санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на предохранение здоровых людей от заражения и заболевания туберкулезом. К санитарной профилактике относятся меры по ограждению наиболее угрожаемых контингентов населения от пациентов с заразными формами туберкулеза и ограничение допуска лиц, больных туберкулезом, к работе в некоторых профессиях. В соответствии со специальной инструкцией пациенты с активными формами туберкулеза не допускаются к работе в родильных домах, лечебно-профилактических, воспитательных, оздоровительных и спортивных учреждениях для детей и подростков, в пищевой, промышленности, школах, на предприятиях общественного питания, в коммунальном хозяйстве и общественном транспорте.

---

[10] *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 года № 190 н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» утверждает новый порядок проведения профилактических медицинских осмотров населения для выявления туберкулеза)*

Вторая составляющая санитарной профилактики – социальные, противоэпидемические и лечебно-профилактические мероприятия в очагах туберкулезной инфекции. Основную опасность для окружающих представляют пациенты с туберкулезом органов дыхания, выделяющие МБТ; в том числе, наиболее тяжелые из них — пациенты с МЛУ ТБ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ.

Согласно приложению № 12 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 №109 (ред. от 05.06.2017) «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза» [13] *в зависимости от риска возникновения новых заболеваний очаги подразделяют на 5 групп: очаги с наибольшим риском заражения туберкулезом, с меньшим риском, минимальным и потенциальным риском, а также очаги зоонозного туберкулеза*

Появление пациентов с МЛУ ТБ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ и коинфекцией ТБ/ВИЧ сформировало новые типы очагов; по новым Санитарным правилам лица с ВИЧ-инфекцией, контактирующие с больными туберкулезом, должны быть удалены из очага туберкулезной инфекции.

Третьей составляющей санитарной профилактики является санитарно-просветительная работа среди населения. В первую очередь, самому пациенту необходимо привить необходимые гигиенические навыки, от которых во многом будет зависеть здоровье окружающих его людей. Санитарное просвещение лиц, контактных с пациентами-бактериовыделителями, особенно среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, должно быть направлено на разъяснение необходимости регулярного обследования в диспансере, важности длительного и систематического проведения мероприятий в очаге туберкулеза.

Под специфической профилактикой понимают вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ и химиопрофилактику (превентивное лечение). Проведение вакцинации и ревакцинации осуществляется согласно Национальному календарю прививок[7].

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза пациентам при первичном установлении диагноза ВИЧ-инфекции [264, 265, 266].

[13] *Приказ Минздрава России от 21.03.2003 №109 (ред. от 05.06.2017) «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза»*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: *необходимость проведения повторных курсов химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза лицам с ВИЧ-инфекцией определяется в индивидуальном порядке решением ВК на основании веских клинических показаний.*

Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, **рекомендуется** учитывать межлекарственные взаимодействия между противотуберкулёзными и противовирусными препаратами системного действия [272].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих противовирусные препараты системного действия, важно учитывать лекарственные взаимодействия с противотуберкулезными препаратами, проверять на сайте https://www.hiv-druginteractions.org*

Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний [265, 266, 267].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза также необходима лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (пациентам, начинающим терапию селективными иммунодепрессантами, ингибиторами интерлейкина, ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), находящимся на диализе, готовящимся к трансплантации органов, пациентам с пневмокониозом, лицам, подвергающиеся воздействию кремниевой пыли, лица из социально уязвимых слоёв населения (включая лиц без постоянного места жительства, мигрантов, лиц, находящихся в местах лишения свободы) [83, 103, 268-270].*

Дозы лекарственных препаратов и длительность указана в таблице (Приложение А3.5)

- **Рекомендуется** пациентам с наличием иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (в том числе ВИЧ-инфекции) проводить тестирование на наличие латентной туберкулезной инфекции с применением методов иммунодиагностики [271, 265, 264, 267, 344].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *если в начале диспансерного наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией тестирование не проводилось, его необходимо выполнить при следующем обращении к врачу и в дальнейшем 2 раза в год с решением вопроса о проведении химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза. Лицам при наличии у них иммунокомпрометирующих состояний и заболеваний (пациентам, начинающим и получающим терапию селективными иммунодепрессантами, находящимся на диализе, готовящимся к трансплантации органов, или трансплантации костного мозга, пациентам с пневмокониозом, с наличием иммунодефицитных состояний), лицам, подвергающимся воздействию кремниевой пыли, лицам из социально уязвимых слоёв населения (включая лиц без постоянного места жительства, мигрантов, лиц, находящихся в местах лишения свободы) лицам повышенного риска по развитию туберкулеза тестирование необходимо проводить при первичном обращении к специалисту и далее 2 раза в год (Приложение А3) [323,324, 325, 326, 327, 328, 329].*

- **Рекомендуется** проводить химиопрофилактику (превентивное лечение) туберкулеза лицам из контакта с больным туберкулезом с учетом лекарственной устойчивости возбудителя контактного лица [330].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается пациенту с туберкулезом органов дыхания согласно Приказу Минздрава России №932н от 15.11.2012 г. (ред. от 19.05.2023) «Об

утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»[12] (Подробная информация о списке нормативных документов содержится в приложении А3).

При выявлении у пациента туберкулеза он ставится на учет в противотуберкулезной организации, и решением ВК определяется место лечения пациента. Лечение пациента с диагнозом «туберкулез» может осуществляться:

- в круглосуточном противотуберкулезном стационаре;
- в дневном стационаре;
- в туберкулезном санатории;
- амбулаторно.

Показанием для госпитализации пациента с туберкулезом в круглосуточный стационар являются:

1) выявление бактериовыделения, определяемого любым микробиологическим методом, независимо от наличия или отсутствия других, ниже приведенных показаний. Исключением может стать только пациент, выделяющий МБТ, категорически, в письменной форме отказывающийся от госпитализации, но к такому пациенту применима статья 10 77-ФЗ;

2) наличие осложнений туберкулеза (легочно-сердечная недостаточность, легочное кровохарканье и кровотечение, свищи в бронхах, спонтанный пневмоторакс и др.) независимо от бактериовыделения;

3) среднетяжелое и тяжелое течение туберкулеза независимо от бактериовыделения, распространенные диссеминированные формы, туберкулез внелегочной локализации;

4) появление среднетяжелых, тяжелых неустранимых побочных реакций на противотуберкулезные препараты при амбулаторном лечении независимо от бактериовыделения;

5) наличие сопутствующих заболеваний среднетяжелого или тяжелого течения, а также других заболеваний и состояний, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;

[12] *приказу Минздрава России №932н от 15.11.2012 г. (ред. от 19.05.2023) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»*

6) наличие одного и более отягощающих эпидемических факторов (проживание в коммунальной квартире, общежитии, в квартире с детьми 0-17 лет, беременными и др.);

7) наличие отягощающих социальных факторов, снижающих приверженность пациента к лечению;

8) отсутствие приверженности к лечению на амбулаторном этапе лечения, зафиксированное врачебной комиссией;

9) сочетание медицинских, эпидемических и социальных показаний к госпитализации.

10) необходимость хирургического лечения и подготовки к хирургическому лечению.

Решение о сроках и организационной форме лечения больного принимается врачебной комиссией в каждом случае индивидуально, в зависимости от клинических, бактериологических и социальных особенностей.

Продление стационарного этапа лечения и сроки продления определяются решением врачебной комиссии с учетом медицинских, социальных и эпидемических факторов.

При отсутствии медицинских, эпидемических и социальных показаний для продолжения лечения в условиях круглосуточного стационара пациент продолжает лечение в условиях:

- дневного стационара;
- туберкулезного санатория;
- амбулаторно.

В условиях дневного стационара получают полный курс лечения пациенты с туберкулезом органов дыхания без распада и бактериовыделения. Однако для таких пациентов имеются определенные ограничения для лечения в дневном стационаре:

1) состояние пациента удовлетворительное, без риска развития неотложных состояний или прогрессирования основного заболевания;

2) тяжелые состояния, угрожающие развитием острых и неотложных состояний;

3) сопутствующие заболевания должны быть компенсированы или в стадии ремиссии;

4) побочные реакции на противотуберкулезные препараты должны отсутствовать или быть в легкой, быстро устранимой форме;

5) пациенты не должны иметь отягощающих эпидемических факторов (очаги III степени эпидемической отягощенности очагов туберкулезной инфекции согласно приложению №12 Приказа Минздрава России №109 от 21.03.2003 (ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»);

6) пациенты должны быть привержены к лечению.

Кроме того, в условиях дневного стационара могут получать лечение все пациенты, успешно завершившие интенсивную фазу лечения, если, по решению врачебной комиссии, у них не выявлено медицинских, социальных и/или эпидемических показаний для дальнейшего стационарного лечения. Такие пациенты получают контролируемое лечение на фазе продолжения в условиях дневного стационара на весь срок фазы или частично, чередуя с санаторным этапом.

Пациенты с туберкулезом, успешно завершившие интенсивную фазу химиотерапии, могут быть выписаны из стационара и продолжить лечение в условиях туберкулезного санатория.

В исключительных случаях, когда пациент категорически отказывается от госпитализации или посещения дневного стационара ввиду эпидемической опасности туберкулезной инфекции, ему организуют лечение в режиме стационара на дому, при котором пациента ежедневно посещает медицинский работник для осуществления контролируемого лечения.

Амбулаторное лечение выполняется в противотуберкулезных диспансерах, не имеющих дневного стационара; при этом соблюдаются вышеприведенные показания для лечения в дневных стационарах. В большинстве случаев амбулаторное лечение пациентов с туберкулезом – это долечивание (часто - после санаторного этапа) на фазе продолжения основного курса химиотерапии.

После окончания основного курса лечения при исчезновении всех клинико-рентгенологических и микробиологических признаков туберкулеза, подтвержденных систематическим обследованием пациента, он считается клинически излеченным и переводится в III группу диспансерного учета для дальнейшего диспансерного наблюдения и реабилитации.

Видеоконтролируемое лечение туберкулеза (далее - ВКЛ) – это контролируемый прием пациентами противотуберкулезных препаратов в домашних условиях, контроль приема препаратов осуществляется онлайн посредством связи пациента с медицинским работником (медицинская сестра, врач).

- **Рекомендуется** применять ВКЛ при лечении больных туберкулезом на фазе продолжения на амбулаторном этапе, в условиях дневного стационара, стационара на дому. Для больных, не представляющих эпидемиологической опасности для окружающих по решению ЦВКК, возможно проведение ВКЛ на интенсивной фазе лечения [336, 337].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *ВКЛ не отменяет очные посещения медицинской организации пациентов полностью. Пациентам рекомендовано с периодичностью один раз в 7-10 дней или по необходимости обращаться на очный прием в медицинскую организацию.*

На пациента с бактериовыделением, неоднократно нарушившего режим стационарного лечения и/или уклоняющегося от обследования, может быть подано заявление от противотуберкулезной медицинской организации в судебные органы, для решения о его недобровольной госпитализации.

В соответствии с требованиями ст. 10 Федерального закона от 18.06.2001 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»[13] *больные заразными формами туберкулеза, неоднократно нарушавшие санитарно-противоэпидемический режим, а также «умышленно уклоняющиеся от обследования в целях выявления туберкулеза или от его лечения», подлежат принудительной госпитализации в недобровольном порядке в медицинскую противотуберкулезную организацию для обязательного обследования и лечения в стационарных условиях по решению суда. Данный механизм обеспечивает соблюдение санитарно-противоэпидемического режима и защиту окружающих от распространения инфекции.*

ВКЛ является технической альтернативой лечению под непосредственным наблюдением, предполагает взаимодействие пациента и медицинского работника в удаленном режиме: в записи или в формате реального времени при помощи подключенных

[13] *Федеральный закон от 18.06.2001 № 77- ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»*

к интернету смартфонов, планшетов или компьютеров с использованием популярных программ для проведения видеосвязи или аппаратно-программных комплексов с использованием технологий искусственного интеллекта.

Преимуществами ВКЛ являются:

– *простота и доступность метода;*

– *исключительно высокая приверженность пациентов к ВКЛ – более 90%;*

– *обеспечение регулярного ежедневного контроля медицинского персонала за состоянием пациента и достоверностью приема противотуберкулезных препаратов;*

– *повышение приверженности больных к лечению за счет приема препаратов в наиболее комфортных для пациента условиях, с сокращением транспортных расходов и экономией времени на дорогу;*

– *возможность интегрировать прием препаратов в обычный распорядок дня пациента и в удобное для больного время, не отвлекая от работы или учебы;*

– *обеспечение профилактики и раннее выявление побочных эффектов и снижение рисков их появления из-за отсутствия частых и длительных поездок на лечение.*

Для организации ВКЛ в медицинских организациях необходимо:

– *разработать внутренние локальные акты по ВКЛ: инструкция по ВКЛ, опросник для медицинской сестры по мониторингу побочных эффектов препаратов и в каких случаях направить пациента на консультацию к врачу, памятка для пациента по участию в ВКЛ, форма информированного согласия, инструкция по осуществлению сеанса видеосвязи,*

– *обучить медицинский персонал: проведение инструктажа по работе на персональных компьютерах, планшете с программами для проведения видеосвязи или аппаратно-программными комплексами с использованием технологий искусственного интеллекта, онлайн общению, ведению сеанса связи, ознакомление с особенностями контроля за приемом препаратов, ознакомление с инструкцией по ВКЛ и опросником для контроля за состоянием пациента.*

При отборе пациентов на ВКЛ необходимо:

– *оценить есть ли у больного туберкулезом или у его опекуна наличие смартфона, планшета или компьютера и текущий тарифный план, поддерживающий программное приложение, имеется ли постоянный доступ к устройству связи.*

– *получить от пациента письменное информированное добровольное согласие на видеоконтроль, с четким разъяснением целей и способов хранения данных. Медицинская организация обязана обеспечить конфиденциальность и защиту передаваемых данных в соответствии с требованиями российского законодательства.*

– *провести индивидуальный инструктаж по работе программными продуктами для проведения видеосвязи или другими приложениями.*

Во время проведения ВКЛ медсестра выполняет следующие действия:

– *визуально идентифицирует пациента;*

– *проводит опрос пациента на наличие жалоб и состояния здоровья после предыдущего приема лекарственных препаратов;*

– *размещает пациента перед камерой для четкого визуального контроля перед приемом лекарственных препаратов;*

– *при приеме каждого лекарственного препарата предлагает пациенту называть и показывать: какой именно препарат и в какой дозе он должен принять;*

– *визуально убеждается, что пациент названный препарат принял внутрь;*

– *делает отметки в медицинской карте лечения больного туберкулезом;*

– *ежедневно сохраняет архив данных о сеансе видеосвязи;*

– *ежедневно информирует лечащих врачей о проведенном лечении и наличии жалоб или побочных эффектов, а в выходные и праздничные дни – дежурного врача. При возникновении необходимости лечащий или дежурный врач связывается с пациентом немедленно.*

Мониторинг курсов лечения больных туберкулезом

Регистрация больных туберкулезом. Регистрации в Федеральном регистре лиц, больных туберкулезом, (ФРБТ) и в районном (региональном) журнале регистрации больных туберкулезом с оформлением карты химиотерапии подлежат все впервые выявленные больные и больные рецидивом ТБ, выявленные при жизни [214, 1, 2], а также случаи повторных курсов противотуберкулезной терапии, начатых в субъекте/ведомстве, вне зависимости от возраста и гражданства. Одновременно с регистрацией курса химиотерапии пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению в соответствии с действующим Порядком диспансерного наблюдения, включают (переводят) в I группу диспансерного наблюдения (ГДН).

Все случаи туберкулеза, выявленные посмертно, подлежат регистрации в ФРБТ с заполнением карты посмертного выявления (вместо карты лечения) и в районном (региональном) журнале регистрации больных туберкулезом.

Не регистрируются случаи химиотерапии в рамках оказания паллиативной медицинской помощи, а также случаи назначения противотуберкулезных препаратов лицам, не являющимся больными туберкулёзом.

Группы больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения, определяются в соответствии с критериями:

- **впервые выявленные** (новые случаи) – это больные туберкулёзом с новым эпизодом заболевания туберкулезом [214], ранее не болевшие туберкулёзом и не регистрировавшиеся по регистрационной группе «впервые выявленные»;
- **рецидивы** – это больные туберкулёзом с повторным случаем заболевания [214], при условии, что предыдущий случай заболевания завершился клиническим излечением либо самоизлечением;
- **после неэффективного курса химиотерапии** – случаи лечения пациентов, страдающих туберкулёзом, у которых зарегистрирован неэффективный исход предшествующего курса химиотерапии, либо которые были переведены с режимов лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза и изониазид**-резистентного туберкулеза на режим лечения туберкулеза с устойчивостью как минимум к рифампицину**;
- **после прерывания курса химиотерапии** – случаи лечения пациентов, страдающих туберкулёзом, у которых было зарегистрировано прерывание предшествующего курса химиотерапии;
- **переведенные** (для продолжения лечения) – больные, прибывшие из другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где им был начат курс химиотерапии, для продолжения ранее начатого курса лечения, на который есть соответствующая документально подтверждённая информация;
- **прочие** – случаи лечения любых других пациентов, страдающих туберкулёзом, которые не соответствуют приведенным выше определениям и в отношении которых принято решение о проведении повторного курса химиотерапии.
- прочие – в отношении которых принято решение о проведении повторного курса химиотерапии.

Регистрация и эпидемический учет бактериовыделения. Наличие бактериовыделения является основным методом подтверждения диагноза туберкулеза, а также служит основанием для эпидемического учета. Больные, у которых в биологических жидкостях организма и/или патологических материалах, выделяемых во внешнюю среду, обнаружены МБТ, подлежат регистрации и эпидемическому учету по бактериовыделению. К бактериовыделителям причисляют больных туберкулёзом, у которых МБТ обнаруживают в мокроте, моче, кале, сперме, менструальной крови, в отделяемом свищей или в выделениях других органов. Выявление МБТ при посеве пункционного, биопсийного или операционного материала, а также выявление ДНК МБТ в любом материале (включая мокроту, промывные воды желудка, бронхов и т.п.) также является методом верификации диагноза туберкулеза, но как бактериовыделение не учитывается.

Прекращение бактериовыделения со снятием с эпидемического учета должно быть подтверждено получением не менее двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом не менее 7 дней. В случае успешного исхода курса химиотерапии при отсутствии достаточного микробиологического подтверждения, прекращение бактериовыделения фиксируется одновременно с регистрацией клинического излечения.

Постановка пациента на учёт как бактериовыделителя и снятие с учета производится решением врачебной комиссии, данные для которой должны быть представлены не позднее недели после получения соответствующих результатов бактериологического исследования материала, выделяемого во внешнюю среду.

Мониторинг результатов курсов химиотерапии. Различают следующие исходы курса химиотерапии:

1. **Клинически излечен** – успешный исход курса химиотерапии пациентов, которые приняли все предусмотренные режимом дозы противотуберкулезных препаратов и не нуждаются в проведении им повторного курса химиотерапии. Клинически излеченных пациентов переводят в III группу диспансерного наблюдения в день регистрации успешного исхода курса химиотерапии.

В зависимости от способа подтверждения результата лечения данный исход состоит из суммы двух видов успешных исходов:

1.1. **Клинически излечен с бактериологическим подтверждением** – исход курса химиотерапии пациента с туберкулёзом лёгких, взятого на эпидемический учёт по поводу бактериовыделения, выявленного по результатам исследования материала,

выделенного до начала лечения, получено микробиологическое подтверждение прекращения бактериовыделения [214]. Оценка результата лечения пациентов с туберкулёзом лёгких в ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулеза проводится также по отдельным критериям:

1.1.1. Если из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, получен положительный результат микроскопии мокроты и зарегистрирован исход «излечен с бактериологическим подтверждением», то результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты»;

1.1.2. Если из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, получен положительный результат посева мокроты (на плотные или жидкие питательные среды) и зарегистрирован исход «излечен с бактериологическим подтверждением», то результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты».

1.1.3. У пациента с исходами «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты» и «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты» отмечается результат – «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией и посевом мокроты».

1.2. **Клинически излечен без бактериологического подтверждения** – успешный исход курса химиотерапии пациентов, не попадающих под критерии исхода «Клинически излечен с бактериологическим подтверждением». В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулеза при этом регистрируют результат – «эффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически».

2. **Перерегистрирован** с режимов лечения лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного туберкулеза на режим лечения МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ туберкулёза. Исход регистрируется во всех случаях, в которых пациент нуждается в его переводе для продолжения лечения на режимы химиотерапии «МЛУ туберкулеза», «пре-ШЛУ туберкулеза» и «ШЛУ туберкулеза».

3. **Неудача лечения** – регистрируется у пациента, у которого возникла одна из ситуаций:

3.1. К моменту достижения определённой врачебной комиссией предельной продолжительности интенсивной фазы не прекратилось бактериовыделение, подтверждённое методом микроскопии и (или) методом посева для случаев лечения лекарственно-чувствительного и изониазид**-резистентного туберкулеза, и методом

посева для случаев лечения туберкулёза с выявленной или предполагаемой устойчивостью к рифампицину** (режимы химиотерапии «МЛУ туберкулеза», «пре-ШЛУ туберкулеза» и «ШЛУ туберкулеза»). В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируют один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом».

3.2. При отсутствии бактериовыделения из мокроты, взятой перед началом курса химиотерапии, в ходе лечения зарегистрировано бактериовыделение, расцениваемое врачебной комиссией как признак отрицательной клинико-лабораторной динамики. В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируют один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом», в зависимости от метода, которым было зарегистрировано бактериовыделение.

3.3. После прекращения бактериовыделения было зафиксировано его возобновление, признанное врачебной комиссией как признак отрицательной клинико-лабораторной динамики. В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируют один из исходов: «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый микроскопией и посевом».

3.4. К моменту достижения определённой врачебной комиссией предельной длительности курса химиотерапии пациент, согласно решению врачебной комиссии, нуждается в проведении повторного курса лечения. В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируют исход «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически».

3.5. Курс химиотерапии был прекращён врачебной комиссией по медицинским показаниям. В ФРБТ и иной документации мониторинга туберкулёза при этом регистрируют исход «неэффективный курс химиотерапии, подтверждённый клинико-рентгенологически». При этом, если новый курс лечения не назначен, пациент подлежит, в зависимости от перспектив его дальнейшего лечения, переводу во II-А или II-Б ГДН.

4. **Умер от туберкулёза** – пациент в ходе курса химиотерапии умер от туберкулёза.

5. **Умер от других причин** – пациент в ходе курса химиотерапии умер не от туберкулеза. В случае смерти пациента с сочетанием туберкулёза и болезни, вызванной ВИЧ, следует руководствоваться методическими рекомендациями по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека в статистике заболеваемости и смертности, и выбирать в качестве причины смерти болезнь, вызванную ВИЧ [14].

6. **Прервал курс химиотерапии** – пациент не начал курс химиотерапии в течение 60 дней после регистрации курса химиотерапии, либо самовольно не принимал противотуберкулёзные препараты в течение, как минимум, 60 дней. Исход регистрируют через 60 дней после приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – после даты регистрации) по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов. При этом пациент подлежит переводу во II-А или II-~~Б~~Б ГДН фактической датой регистрации исхода.

7. **Выбыл** – пациент, не начиная лечения в течение 60 дней после регистрации, или в ходе начатого курса химиотерапии выбыл из-под наблюдения, и все попытки уточнить окончательный исход его курса химиотерапии к окончанию контрольного для мониторинга срока, не увенчались успехом. Исход в карте лечения выставляется по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – по дате регистрации), этой же датой пациент исключается из регионального сегмента ФРБТ.

7.1. Для иностранных граждан и лиц без гражданства, в отношении которых принято и не аннулировано к окончанию контрольного для мониторинга срока решение о нежелательности пребывания (проживания) данного иностранного гражданина или лица без гражданства в Российской Федерации[15], а также депортированных иностранных граждан[16], в случае невозможности уточнить для них окончательный исход курса

---

[3] *О направлении Методических рекомендаций по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] в статистике заболеваемости и смертности: утв. Министром здравоохранения Российской Федерации 28 июня 2016 года : Письмо Минздрава России от 1 июля 2016 года № 13-2/10/2-4009*

[15] *О порядке выезда из Российской Федерации и въезда в Российскую Федерацию: Федеральный закон от 15 августа 1996 г. № 114-ФЗ*

[16] *О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ*

химиотерапии к окончанию контрольного для мониторинга срока, наряду с исходом «Выбыл» устанавливается дополнительная причина «Депортирован». Исход в карте лечения выставляется по дате приёма последней дозы противотуберкулёзных препаратов (у не начавших лечение – по дате регистрации), этой же датой пациент исключается из регионального сегмента ФРБТ.

8. **Диагноз снят**. Диагноз ТБ отменен или регистрация случая ошибочна.

Оценка результатов курсов химиотерапии проводят в периоды, определяемыми текущими правилами формирования учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Частота развития туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в 21 раз выше по сравнению с общей популяцией. ВИЧ-инфекция влияет на патогенез заболевания и может ухудшить прогноз течения туберкулеза, особенно в условиях иммуносупрессии. Туберкулез является ведущей причиной смерти лиц с ВИЧ-инфекцией. В связи с этим подходы по диагностике и лечению туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией рассматриваются отдельно [273].

- При каждом обращении пациента с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью **рекомендуется** проводить скрининг клинических проявлений туберкулеза: кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела [273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Для этиологической диагностики туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции **рекомендуется** применять методы, используемые при диагностике туберкулеза как моноинфекции [273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** при генерализованных формах туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции исследовать различные материалы, полученные от пациента (кровь, моча, мокрота, отделяемое из свищей, кал и т. д.) на выявление МБТ [273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и ТБ назначать антиретровирусную терапию (АРТ) в течение 2 недель от момента начала противотуберкулезной терапии вне зависимости от количества CD4+-лимфоцитов [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *пациентам с ВИЧ-инфекций выбор оптимальной схемы АРТ зависит от показателей вирусной нагрузки и количества CD 8- лимфоцитов* [277].

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезным менингитом на фоне ВИЧ-инфекции начало АРТ рекомендовано отложить минимум на 4 недели (но начать в течение восьми недель) после начала лечения туберкулезного менингита [2, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Назначение противотуберкулёзных препаратов при подозрении на туберкулёз у пациентов с ВИЧ-инфекцией **рекомендуется** в случае тяжелого состояния пациента для снижения риска летального исхода [2, 273 ,362].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *пациентам с ВИЧ инфекцией при подозрении на туберкулёз в отсутствии достоверных маркёров специфического воспаления при тяжелом состоянии целесообразно назначать противотуберкулёзную терапию по режимам МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ в связи с более частой встречаемостью у данной категории пациентов ЛУ возбудителя.*

Состояние должно быть расценено как «тяжелое» при наличии хотя бы одного из следующих четырех признаков: невозможность передвигаться без посторонней помощи, частота дыхания 30 в минуту и более, частота сердечных сокращений 120 в минуту и более, лихорадка 39ºС и выше. Оценка результатов противотуберкулезной терапии проводится не позднее 10-14 дня от ее начала, основываясь на динамике симптомов интоксикации, в первую очередь, по динамике снижения температуры тела. Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводится врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, который назначает антиретровирусную терапию и проводит её мониторинг, осуществляет консультативную помощь в профилактике, диагностике и лечении других вторичных и оппортунистических заболеваний.

Основные принципы лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у лиц без ВИЧ-инфекции. Важно учитывать межлекарственные взаимодействия между ПТП и АРТ.

- **Рекомендовано** одновременно с началом АРТ назначение преднизолона** для профилактики синдрома восстановления иммунной системы. При назначении преднизолона** (1,5 мг/кг в день в течение 2 недель, затем 0,75 мг/кг в день в течение 2 недель) важно быть уверенным в эффективном лечении туберкулеза согласно лекарственной чувствительности возбудителя [274, 275].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: *профилактика синдрома восстановления иммунной системы у лиц с туберкулезом с CD4 менее 100 клеток/мкл, которые начали ПТТ до АРТ, одновременное начало АРТ и профилактического введения преднизолона**, может снизить риск ТБ ассоциированного СВИС на 30%. Преднизолон** назначается в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, затем по 20 мг в сутки в течение еще двух недель (1,5 мг/кг в день в течение 2 недель, затем 0,75 мг/кг в день в течение 2 недель). Информация о проведении химиопрофилактики пневмоцистоза и токсоплазмоза пациентам с ВИЧ инфекцией изложена в клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых». Лечение пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции схемой антиретровирусной терапией, состоящей из препаратов трех классов* [276, 111].

Рекомендуется пациентам в период беременности с ограниченными формами туберкулеза начинать противотуберкулезную терапию после окончания I триместра с целью минимизации рисков для плода [320]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *беременные с установленным диагнозом туберкулеза должны находиться под наблюдением участкового врача-фтизиатра, состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением врача-акушера–гинеколога, а для женщин с положительным ВИЧ-статусом необходимо наблюдение врача-инфекциониста. Лечение туберкулеза в период беременности и послеродовом периоде основывается на общих принципах и проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Беременность не является*

*противопоказанием для лечения активного туберкулеза любой локализации, более того, отсутствие адекватной противотуберкулезной терапии способно ухудшить прогноз для матери и ребенка. При распространенных, остропрогрессирующих, деструктивных и/или осложненных формах туберкулеза, а также в случаях сочетания туберкулеза с тяжелой соматической патологией лечение следует начинать сразу после установления диагноза вне зависимости от срока беременности. При развитии туберкулеза у беременной, инфицированной ВИЧ, противотуберкулезную терапию следует начинать как можно раньше из-за высокого риска прогрессирования туберкулеза в отсутствие лечения. Решение о лечении туберкулеза у беременной принимается врачебной комиссией на основании оценки тяжести туберкулезного процесса и предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода [146, 272, 321]. В схемах лечения туберкулеза в период беременности не должны применяться следующие препараты: претоманид**, аминогликозиды, протионамид** (этионамид**) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**. Родильница, больная активным туберкулезом, должна быть переведена в туберкулезный стационар для лечения и наблюдения в послеродовом периоде. В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо выполнить рентгенологическое исследование органов грудной клетки для определения дальнейшей лечебной тактики.*

Рекомендуется пациентам с туберкулезом и сахарным диабетом проводить мониторинг гликемического профиля на фоне приема противотуберкулезных препарат [370].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *требуется тесный контакт с врачом-эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида** или протионамида**. При необходимости присутствия протионамида** в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов (А10. Средства для лечения сахарного диабета), особенно в ночное время. Рифампицин** и изониазид** способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того, необходим более частый контроль исследования уровня калия в крови и исследования уровня креатинина в крови (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). Наличие осложнений диабета (диабетической*

*нейропатии, офтальмопатии, нефропатии) ограничивает применение в режимах химиотерапии соответственно линезолида**, этамбутола**, аминогликозидов. Следует*

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнена пациенту рентгенография легких в двух проекциях и/или компьютерная томография органов грудной полости и/или томосинтез легких	Да/Нет
2.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (Mycobacterium spp.) или другого диагностического материала – не менее двух образцов.	Да/Нет
3.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения ДНК Mycobacterium tuberculosis complex.	Да/Нет

*учитывать риск лекарственных взаимодействий рифампицина** с пероральными гипогликемическими препаратами (А10. Средства для лечения сахарного диабета).*

Рекомендуется пациентам с туберкулезом и острым почечным повреждением и/или хронической болезнью почек определять расчетный клиренс креатинина на фоне приема противотуберкулезных препаратов [311].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при туберкулезе у взрослых (коды по МКБ - 10: А15-А19)

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при туберкулезе у взрослых (коды по МКБ - 10: А15-А19)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена пациенту рентгенография легких в двух проекциях и/или компьютерная томография органов грудной полости и/или томосинтез легких	Да/Нет
2.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (Mycobacterium spp.) или другого диагностического материала – не менее двух образцов.	Да/Нет
3.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического	Да/Нет

	материала с целью обнаружения *Mycobacterium tuberculosis complex*	
4.	Выполнено всем пациентам с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex), к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций	Да/Нет
5.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения ДНК Mycobacterium tuberculosis complex.	Да/Нет
6.	Выполнено определение мутаций ДНК, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) молекулярно-биологическими методами к препаратам первого ряда – изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину**	Да/Нет
7.	Выполнено определение мутаций ДНК, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) молекулярно-биологическими методами к препаратам второго ряда - фторхинолонам	
8.	Выполнено лечение туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза.	Да/Нет
9.	Выполнено патогенетическое лечение с использованием одного или нескольких медикаментозных средств.	Да/Нет
10.	Выполнено симптоматическое лечение для коррекции побочных реакций и/или купирования симптомов заболевания.	Да/Нет
11.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга для решения вопроса о своевременном хирургическом лечении.	Да/Нет

Список литературы

1. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use : Module 1 : Tuberculosis surveillance. WHO, 2024. – 85 c.

2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis : Module 1: Prevention : Tuberculosis preventive treatment : Second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. – 246 c.

4. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.

5. Woods GL et all Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 Mar. Report No.: M24-A2. PMID: 31339680.

6. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains. Trends Microbiol. 2002;10:45–52 10.1016/S0966-842X(01)02277-6

7. Drobniewski F et all Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. JAMA. 2005 Jun 8;293(22):2726-31. doi: 10.1001/jama.293.22.2726. PMID: 15941801.

8. Vyazovaya A. et all Dominance of the Beijing genotype among XDR Mycobacterium tuberculosis strains in Russia/ International Journal of Mycobacteriology, v. 4, (2015), p. 84 – 85.

9. Jankute M, Cox JA, Harrison J, Besra GS. Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. Annu Rev Microbiol. 2015;69:405-23. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104121. PMID: 26488279.

10. Nimmo C, et all Evolution of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the genomic era. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Oct 7;12:954074. doi: 10.3389/fcimb.2022.954074. PMID: 36275027; PMCID: PMC9585206.

11. Barbier M, Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the Mycobacterium tuberculosis Complex. MicrobiolSpectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016. PMID: 27726798. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021.https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173

12. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic and evolutionary perspectives. FEMS Microbiol Rev. 2017 May 1;41(3):354-373. doi: 10.1093/femsre/fux011. PMID: 28369307.

13. Koch A, Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. Trends Microbiol. 2018 Jun;26(6):555-556. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.012. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580884.

14. Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2016 Apr;91(4):482-95. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.014. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906649.

15. Sotgiu G., Ferrara G., Matteelli A. et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: A systematic review by TBNET. Eur Respir J 2009; No33 (4):871–881.

16. Nardell EA. Transmission and Institutional Infection Control of Tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Aug 20;6(2):a018192. doi: 10.1101/cshperspect.a018192. PMID: 26292985; PMCID: PMC4743075

17. Жалолитдин С. Э. и др. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – №. 19 [2]. – С. 60-68.

18. Васильева И. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2023–2024 гг. статистические материалы.

19. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(12):7-19. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19

20. Liu, Y., Lu, J., Huang, Y., and Ma, L. (2019). Clinical spectrum of complications induced by intravesical immunotherapy of bacillus calmette-guérin for bladder cancer. J. Oncol. 2019, 6230409. doi: 10.1155/2019/6230409)

21. Благова О. В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению //Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 9. – С. 81-87.

22. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008;8:15.

23. Subbaraman R, Nathavitharana RR, Satyanarayana S, Pai M, Thomas BE,Chadha VK, Rade K, Swaminathan S, Mayer KH. The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. PloSMed. 2016 Oct 25;13(10):e1002149. doi: 10.1371/journal.pmed.1002149.

24. Singh P1, Saket VK2, Kachhi R. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols. Front Biosci (Elite Ed). 2019 Jan1;11:38-60.

25. Chiang C. Y. et al. Incremental yield of serial sputum examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Taiwan: Findings of a pragmatic trial //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2023. – Т. 56. – №. 6. – С. 1245-1252.

26. Solanki P. et al. Improving the diagnosis of tuberculosis: old and new laboratory tools //Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2024. – №. just-accepted

27. Beme P., Palicova F., Rüsch-Gerdes S. et al. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 system for susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2002; No 40 (1):150-154.

28. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal, 2014, doi:10.1183/09031936.00007814

29. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert(R) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Review ofMolecularDiagnostics 2010. Oct;10(7):937-46

30. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC InfectiousDiseases 2005; 5: 62-70

31. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; No377 (9776): 1495–1505

32. MacLean EKohli MWeber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denkinger CM, Pai M 2020. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. J Clin Microbiol 58:10.1128/jcm.01582-19.]

33. Gandhi T. et al. One-versus two-specimen Xpert strategy to discontinue airborne isolation in suspected pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-analysis //Clinical Microbiology and Infection. – 2023.]

34. Machado D, Couto I, Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. Infect Genet Evol. 2019 Aug;72:93-112. doi: 10.1016/j.meegid.2018.11.021. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30508687.

35. Gryadunov D, Dementieva E, Mikhailovich V, Nasedkina T, Rubina A, Savvateeva E, Fesenko E, Chudinov A, Zimenkov D, Kolchinsky A, Zasedatelev A. Gel-based microarrays in clinical diagnostics in Russia. Expert Rev Mol Diagn. 2011 Nov;11(8):839-53. doi: 10.1586/erm.11.73. PMID: 22022946.

36. Horne D. J., Royce S. E., Gooze L., Narita M., Hopewell P. C., Nahid P., Steingart K. R. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis // Lancet Infectious Diseases. 2010. Vol. 10, No. 6. P. 387-394. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70071-2

37. Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., Штраух В.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление M. tuberculosis с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории. Туберкулез и болезни легких. 2024;102(2):36-42. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42

38. Nicol MP. Xpert MTB/RIF: monitoring response to tuberculosis treatment. Lancet Respir Med. 2013;1(6):427-428. doi:10.1016/S2213-2600(13)70133-4

39. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. J Antimicrob Chemother. 2004 Oct;54(4):832-5. doi: 10.1093/jac/dkh405. Epub 2004 Aug 18. PMID: 15317746.

40. Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE et al. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases, 2013, 13:147–154.

41. Chiang C. Y. et al. Incremental yield of serial sputum examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Taiwan: Findings of a pragmatic trial //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2023. – Т. 56. – №. 6. – С. 1245-1252.

42. Zimmer A. J. et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: a systematic review and meta-analysis //Journal of clinical microbiology. – 2022. – Т. 60. – №. 2. – С. e01859-21.

43. Heyckendorf J. et al. Tuberculosis treatment monitoring and outcome measures: new interest and new strategies //Clinical microbiology reviews. – 2022. – Т. 35. – №. 3. – С. e00227-21

44. Beyene F. The value of one versus three sputum smear examinations for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Asella hospital, South-East Ethiopia. BMC Res Notes. 2017 Sep 6;10(1):455. doi: 10.1186/s13104-017-2797-0. PMID: 28877747; PMCID: PMC5588549.

45. Lu C, Liu Q, Sarma A, Fitzpatrick C, Falzon D, Mitnick CD. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. PLoS One. 2013;8(2):e56074. doi: 10.1371/journal.pone.0056074.

46. Hepple P, Ford N, Mc Nerney R Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. Int J TubercLungDis. 2012 May;16(5):579-88. doi: 10.5588/ijtld.11.0617

47. Heyckendorf J. et al. Tuberculosis treatment monitoring and outcome measures: new interest and new strategies //Clinical microbiology reviews. – 2022. – Т. 35. – №. 3. – С. e00227-21.

48. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG]

49. Zimmer A. J. et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: a systematic review and meta-analysis //Journal of clinical microbiology. – 2022. – Т. 60. – №. 2. – С. e01859-21.

50. World Health Organization et al. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational ‘how-to’; practical considerations. – World Health Organization, 2014. – №. WHO/HTM/TB/2014.1

51. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.W. et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2014; No44 (1):23–63.

52. Rapid diagnostics of tuberculosis and its resistances. Nehren: Germany: Hain lifescience GmbH, 2015. http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf.

53. Hillery N., Groessl E.J., Trollip A. et al. The global consortium for drug-resistant tuberculosis diagnostics (GCDD): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis. Trials 2014; No15: 434 - 434.

54. Lienhardt C et al. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2010, 16(3):186–193..

55. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. J Infect. 2018 Dec;77(6):469-478. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30339803.

56. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. 2006. International standards for tuberculosis care. Lancet Infect. Dis. 6:710–725Wikman-Jorgensen P, Llenas-García J, Hobbins M, Ehmer J, Abellana R , Gonçalves AQ, Pérez-Porcuna TM, Ascaso C. Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB and MDR-TB in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. EurRespir J. 2014 Oct;44(4):973-84. doi: 10.1183/09031936.00079614.

57. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024.

58. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, Cambau E, Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. J AntimicrobChemother. 2012 Apr;67(4):819-31. doi: 10.1093/jac/dkr566. Epub 2012 Jan 25.

59. Chang KC, Yew WW, Chan RC. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J AntimicrobChemother. 2010; 65:1551–61.

60. Migliori GB et all ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. Eur Respir J. 2018 May 17;51(5):1702678. doi: 10.1183/13993003.02678-2017. PMID: 29678945.

61. Pfyffer G. E., Bonato D.A.. Ebrahimzadeh A. et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. J Clin Microbiol 1999; No37 (10):3179–3186.

62. Siddiqi S. H., Rüsch-Gerdes S. MGIT procedure manual. For BACTEC MGIT 960 TB system (Also applicable for Manual MGIT). Mycobacteria growth indicator tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects. Foundation forinnovativenewdiagnostics, 2006.

63. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization 2018

64. Van't Hoog A, Viney K, Biermann O, Yang B, Leeflang MM, Langendam MW. Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Mar

65. Curtis J. Impact of x-ray screening programmes for active tuberculosis in homeless populations: asystematic review of original studies. J Public Health (Oxf). 2016 Mar;38(1):106-14. doi: 10.1093/pubmed/fdv014.

66. Piccazzo R1, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. J RheumatolSuppl. 2014 May;91:32-40. doi: 10.3899/jrheum.140100.

67. Kienzl-Palma D, Prosch H. Thoracic manifestation of tuberculosis. Radiologe, 2016 Oct;56(10):866-873.

68. Alkabab YM, Enani MA, Indarkiri NY, Heysell SK. Performance of computed tomography versus chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis with and without diabetes at a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia. Infect Drug Resist. 2018, 3;11:37-43. doi: 10.2147/IDR.S151844.

69. Nachiappan A. C., Rahbar K., Shi X., Guy E. S., Mortani Barbosa E. J., Shroff G. S., Ocazionez T. R., Schlesinger A. E., Katz S. I., Stewart S. L., Gilman M. D. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis // RadioGraphics. 2017. Vol. 37, No. 1. P. 52–72. DOI: 10.1148/rg.2017160032

70. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Рентгенологические проявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц // Лучевая диагностика и терапия. — 2016. — № 4(7). — с. 39–45

71. Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Баулин И.А. ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СПОНДИЛИТ У ВЗРОСЛЫХ (клинико-лучевые проявления). Туберкулез и болезни легких. 2014;(10):33-37. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-33-37

72. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В., Вишневский А.А., Ирисова Н.Р., Кафтырев А.С., Корнилова З.Х., Мушкин А.Ю., Павлова М.В., Перецманас Е.О., Трушина О.А., Хащин Д.Л.

73. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. Int J Infect Dis. 2017 Nov;64:27-37. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008. Epub 2017 Aug 31.

74. Ha Y. W. et al. Rare case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis in conjunction with tuberculosis: A case report //Medicine. – 2017. – Т. 96. – №. 42.

75. Lee Y. J. et al. Pulmonary histoplasmosis identified by video-assisted thoracic surgery (VATS) biopsy: A case report //Journal of Korean medical science. – 2018. – Т. 33. – №. 2.

76. Xia Z. Qiao K., He J. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery //Journal of thoracic disease. – 2017. – Т. 9. – №. 9. – С. 3307.

77. Полянский В. К. и др. Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении больных туберкулезом легких //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – №. 3. – С. 47-48.

78. Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без неё // Иммунология. - 2011. - том 32. - №3. - с.116-119;

79. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. - №1. – с. 60-64

80. Diel R.; Loddenkemper R. and Nienhaus A. Evidence-Based Comparison of Commercial Interferon-g Release Assays for Detecting Active TB / Metaanalysis/ CHEST / 137 / 4 / APRIL, 2010.;

81. Sester M., Sotqiu G., lange C., et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):793.;

82. Lin Fan, Zhou Chen, Xiao-Hui Hao, Zhong-Yi Hu, He-Ping Xiao, Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Volume 65, Issue 3, August 2012, Pages 456–466

83. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease / C. Leung, W. Yam, W. Yew [et al.] // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 834-840;

84. Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, Henderson DC, Nelson M, Gazzard B, Kelleher P. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. Clin Exp Immunol. 2007 Nov;150(2):238-44. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03477.x. Epub 2007 Aug 2. PMID: 17672869; PMCID: PMC2219352

85. Russkikh A, et al. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study. MonaldiArchChestDis. 2021 Jan 14;91(1). doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.

86. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382; PMCID: PMC6590850.

87. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость M. tuberculosis (исторические аспекты, современный уровень знаний). Туберкулез и болезни легких. 2020;98(1):54-61. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61

88. Елисеев П.И., Детьен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С.Б., Марьяндышев А.О. ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НА СРОКИ НАЧАЛА ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ МБТ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(12):10-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17

89. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir Med. 2018 Apr;6(4):265-275. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30078-X.

90. Seifert M., Catanzaro D., Catanzaro A., Rodwell T. C. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis: A systematic review PLoS One 2015; No10 (3): e0119628.

91. Марьяндышев А.О и др. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(7):5-10. 123

92. Dalton T et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. Lancet. 2012 Oct 20;380(9851):1406-17. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60734-X. Epub 2012 Aug 30.

93. Khan, Amer Hayat1; Nagoba, Basavraj Sayabanna2; Shiromwar, Shruti Subhash1. Критический обзор факторов риска, влияющих на распространённость лекарственно-устойчивого туберкулёза в Индии. DOI: | 12(4): стр. 372–379, октябрь–декабрь 2023 г.Международный журнал микобактериологии 10.4103/ijmy.ijmy_143_23.

94. Парфенова Т.А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции /Туберкулёз и болезни лёгких, 2016, том 94, № 9, с. 49-52

95. Васильева И. А. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №. 10. – С. 9-15.

96. Lan Z et all. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192585; PMCID: PMC7384398.

97. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. EurRespir J 2016; 47: 394–402.

98. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, Kirubakaran R. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 12;12(12):CD012918. doi: 10.1002/14651858.CD012918.pub2. PMID: 31828771; PMCID: PMC6953336.

99. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями. РМЖ. 2003;21:1163.

100. Lai JML, Yang SL, Avoi R. Treating More with Less: Effectiveness and Event Outcomes of Antituberculosis Fixed-dose Combination Drug versus Separate-drug Formulation (Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide) for Pulmonary Tuberculosis Patients in Real-world Clinical Practice. J Glob Infect Dis. 2019 Jan-Mar;11(1):2-6. doi: 10.4103/jgid.jgid_50_18. PMID: 30814828; PMCID: PMC6380106.

101. Тюлькова Т.Е. и др. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(8):46-56. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56 aratov-i-priverzhennosti-k-nim

102. Павлова М.В., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Беляева Е.Н., Чужов А.Л. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(8):23-29. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-8-23-29

103. Matucci T., Riccardi N., Occhineri S., Pontarelli A., Tiseo G., Falcone M., Puci M., Saderi L., Sotgiu G. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review // Clinical Microbiology and Infection. – 2023. – Vol. 29, No. 5. – P. 714–721. – DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.016.

104. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, Rutakingirwa MK, Tugume L, Boulware DR, Grint D, Cresswell FV. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2020 Jun 30;7(8):ofaa

105. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

106. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

107. Эффективность применения феназида в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких / Л. А. Шовкун, Н. Э. Романцева, Е. Д. Кампос [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 107-108. – EDN VOMBER.

108. Павлова М. В. и др. Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий //Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – №. 8. – С. 23-29.

109. Шовкун, Л. А. Клиническая эффективность применения феназида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких / Л. А. Шовкун, Е. Д. Кампос, Н. А. Володько // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 89-90. – EDN WACAUF

110. Tuberculosis surveillance. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1. Geneva: World Health Organization, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

111. Kimuda S, Kasozi D, Namombwe S, Gakuru J, Mugabi T, Kagimu E, Rutakingirwa MK, Leon KE, Chow F, Wasserman S, Boulware DR, Cresswell FV, Bahr NC. Advancing Diagnosis and Treatment in People Living with HIV and Tuberculosis Meningitis. Curr HIV/AIDS Rep. 2023

112. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, Engle M, Goldberg SV, Phan HTT, Hakim J, Johnson JL, Lourens M, Martinson NA, Muzanyi G, Narunsky K, Nerette S, Nguyen NV, Pham TH, Pierre S, Purfield AE, Samaneka W, Savic RM, Sanne I, Scott NA, Shenje J, Sizemore E, Vernon A, Waja Z, Weiner M, Swindells S, Chaisson RE; AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1705-1718.

113. Lee H., Jeong BH., Park HY., Jeon K., Huh H J., Lee NY., Koh WJ. Treatment Outcomes with Fluoroquinolone-Containing Regimens for Isoniazid-Resistant Pulmonary TuberculosisAntimicrob Agents Chemother. 2016 Jan; 60(1): 471–477

114. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Feb;17(2):223-234. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.

115. Гайда А. И. и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации //Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 100. – №. 12. – С. 44-53.

116. Saha A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Pandey KV, Kate AH, Leuppi JD, Tamm M, Chhajed PN. Factors affecting outcomes of individualised treatment for drug resistant tuberculosis in an endemic region. Indian J Tuberc. 2019 Apr;66(2):240-246.

117. Цыбульская Ю.А., Грабарник А.Е., Шутихина И.В., Смердин С.В., Селюкова Н.В., Ратобыльский Г.В. Применение новых рентгеновских технологий (томосинтеза) в диагностике и оценке результатов лечения генитального туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015;(4):28-31. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-28-31].

118. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, Moodliar R, Dodd M, Solodovnikova V, Liverko I, Rajaram S, Rassool M, McHugh T, Spigelman M, Moore DA, Ritmeijer K, du Cros P, Fielding K; TB-PRACTECAL team. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2024 Feb;12(2):117-128. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2. Epub 2023 Nov 16. PMID: 37980911

119. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort. Clin. Infect., 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006-1013.

120. Cevik M, Thompson LC, Upton C, Rolla VC, Malahleha M, Mmbaga B, Ngubane N, Abu Bakar Z, Rassool M, Variava E, Dawson R, Staples S, Lalloo U, Louw C, Conradie F, Eristavi M, Samoilova A, Skornyakov SN, Ntinginya NE, Haraka F, Praygod G, Mayanja-Kizza H, Caoili J, Balanag V, Dalcolmo MP, McHugh T, Hunt R, Solanki P, Bateson A, Crook AM, Fabiane S, Timm J, Sun E, Spigelman M, Sloan DJ, Gillespie SH; SimpliciTB Consortium. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2024 Sep;24(9):1003-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00223-8. Epub 2024 May 17. PMID: 38768617.

121. Ahuja S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012.

122. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017 Mar 22;49(3).

123. Гайда А.И. и др. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в

гражданском обществе Архангельской области. Туберкулёз и болезни лёгких, Туберкулёз и болезни лёгких, 2018;96(7):5-10

124. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, Samoilova A, Skornykova S, Tudor E, Variava E, Yablonskiy P, Everitt D, Wills GH, Sun E, Olugbosi M, Egizi E, Li M, Holsta A, Timm J, Bateson A, Crook AM, Fabiane SM, Hunt R, McHugh TD, Tweed CD, Foraida S, Mendel CM, Spigelman M; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430. PMID: 36053506; PMCID: PMC9490302

125. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoilova A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study // Monaldi Arch. Chest Dis. – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.

126. Chandrasekaran Padmapriyadarsini, Vohra V., Bhatnagar A., Solanki R., Sridhar R., Anande L., Muthuvijaylakshmi M., Rana M.B., Jeyadeepa B., Taneja G. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e938–e946. – DOI: 10.1093/cid/ciac528.

127. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99,No 5. – С. 64-70. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70

128. Васильева И. А. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №. 10. – С. 9-15.

129. Hwang TJ et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Oct;17(10):1257-66.

130. Riccardi N, Alagna R, Saderi L, Ferrarese M, Castellotti P, Mazzola E, De Lorenzo S, Viggiani P, Udwadia Z, Besozzi G, Cirillo D, Sotgiu G, Codecasa L; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. BMC InfectDis. 2019 Jun 28;19(1):564.

131. Von Groote-Bidlingmaier F, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019 Mar;7(3):249–59.

132. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Cochrane Database SystRev. 2019 Mar 20;3:CD01283

133. Maryandyshev A, Pontali E., Tiberi S., et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. EmergInfectDis. 2017 Oct, v.23 (10)

134. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC InfectDis. 2021 Sep 17;21(1):970. doi:

135. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021;14(2):235–248. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

136. Марьяндышев А. О и др., Регистрация и лечение больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза в гражданском секторе Архангельской области //Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – №. 12. – С. 055-058.

137. Maitre T, Aubry A, Jarlier V, Robert J, Veziris N; CNR-MyRMA. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. Med Mal Infect. 2017 Feb;47(1):3-10. doi: 10.1016/j.medmal.2016.07.006. PMID: 27637852.

138. Елькин А.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Ионов П.М., Алказ Д.В., Яковлев Г.А. Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2023;101(2):64-70. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70

139. Perumal A. G. Do specialist pulmonologists appropriately utilise thoracic surgery for drug-resistant pulmonary tuberculosis? A survey. Afr J Thorac Crit Care Med. 2018 Sep 7;24(3):10.7196/SARJ.2018.v24i3.185. doi: 10.7196/SARJ.2018.v24i3.185. PMID: 34541507; PMCID: PMC8424776.

140. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery, G.Yu. Marfina, K.B. Vladimirov, A.O. Avetisian, A.A. Starshinova, G.G. Kudriashov, E.G. Sokolovich, P.K. Yablonskii /European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 53, Issue 3, March 2018, Pages 618–624, https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx350

141. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. Thorac Surg Clin. 2019 Feb;29(1):1-17. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018

142. Rogozhkin PV, Kolsanov AV, Borodulina EA. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020;(6):104 108. (In Russ.)

143. Bagheri R. et al. Outcomes following surgery for complicated tuberculosis: analysis of 108 patients //The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2012. – С. 154-158.MLA

144. Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Migliori GB. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):E474-85. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59. PMID: 27499980; PMCID: PMC4958807.WHO Regional Office for Europe The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB, 2014

145. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis based on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis Hyunsuk Frank Roh, Jihoon Kim, Seung Hyuk Nam, Jung Mogg Kim/ European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 52, Issue 4, October 2017, Pages 673–678, https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx209

146. Krasnov DV, Skluev SV, Petrova YK, Skvortsov DA, Krasnov VA, Felker IG, Grischenko N. Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis. Thorac Surg Clin. 2019 Feb;29(1):47-58. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.005. PMID: 30454921.

147. Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Migliori GB. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):E474-85. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59. PMID: 27499980; PMCID: PMC4958807.

148. Боровиков, О.В. Результаты хирургического лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением костно-мышечной пластики и клапанной бронхоблокации / О.В. Боровиков, А.Ю. Сурдул, Е.В. Павлова, В.Ю. Тарутин // Туберкулез и болезни легких. - 2018.- Т. 96. №12.- С.62-63.

149. Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации и остеопластических торакопластик в комплексном лечении больных фибрознокавернозным туберкулезом легких / П.Е. Зимонин, А.В. Левина, Е.А. Цеймах и др. // Туберкулез и болезни легких.- 2016.- №6.- С.65-66.

150. Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enilenis II, Glotov AA. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 May 1;53(5):967-972. doi: 10.1093/ejcts/ezx447. PMID: 29244096.

151. Manuel Porcel J., Vives M., Esquerda A., Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions // Respir. Med. – 2006. - Vol. 100, №5. – P. 933-937

152. Kasozi S., Clark J., Doi S. A. R. Intermittent versus daily pulmonary tuberculosis treatment regimens: a meta-analysis //Clinical medicine & research. – 2015. – Т. 13. – №. 3-4. – С. 117-138.

153. Bhuniya S. et al. Role of therapeutic thoracentesis in tuberculous pleural effusion //Annals of thoracic medicine. – 2012. – Т. 7. – №. 4. – С. 215.MLA

154. Ловачева О.В., Сивокозов И.В., Эргешов А.Э., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с детсруктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №10. – С.58-61

155. MacDuff A., Arnold A., Harvey J. et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 // Thorax. – 2010. - Vol. 65. - Suppl. 2. – P.ii18-ii31

156. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E., et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement // Chest. - 2001. - Vol.119. - №2. - P. 590–602.

157. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - №12. - P. 868-874.

158. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В., Вишневский А.А., Ирисова Н.Р., Кафтырев А.С., Корнилова З.Х., Мушкин А.Ю., Павлова М.В., Перецманас Е.О., Трушина О.А., Хащин Д.Л.; Карпушин А., Наумов Д., Вишневский А., Накаев А.

159. Туберкулезный спондилит грудопоясничной локализации: выбор оптимального метода хирургического лечения на основе систематизированного обзора литературы. Гений ортопедии. 2023;29(1):104-109. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-104-109;

160. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.;

161. Зубиков, В. С. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О. Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.

162. Беззубов, А. А. формирование костного блока после переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом / А. А. Беззубов, И. В. Есин, Е. О. Перецманас // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № S1. – С. 235-236. – EDN KKEFMW.

163. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.

164. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.

165. Информативность чрескожной трепанобиопсии в дифференциальной диагностике ограниченных деструктивных поражений позвоночника / А. Ю. Мушкин, А. В. Алаторцев, Д. Б. Маламашин [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 1. – С. 62-66. – EDN OUHHIX.);

166. Этиологическая диагностика туберкулезного спондилита / Г. Г. Голка, В. В. Веснин, А. А. Олейник [и др.] // Травма. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 96-101. – DOI 10.22141/1608-1706.2.20.2019.168026. – EDN AOOTBV.

167. Singh D. K., Sharma A., Boruah T., Kumar N., Suman S., Jaiswal B. Computed Tomography-Guided Vertebral Biopsy in Suspected Tuberculous Spondylodiscitis: Comparing a New Navigational Tram-Track Technique versus Conventional Method // Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR. 2020. Vol. 4, No. 3. P. 159–166. DOI: 10.1055/s-0040-1721532

168. Nagashima H, Tanishima S, Tanida A. Diagnosis and management of spinal infections. J Orthop Sci. 2018 Jan;23(1):8-13. doi: 10.1016/j.jos.2017.09.016. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29066036

169. Qureshi MA, Khalique AB, Afzal W, Pasha IF, Aebi M. Surgical management of contiguous multilevel thoracolumbar tuberculous spondylitis. Eur Spine J. 2013 Jun;22 Suppl 4(Suppl 4):618-23. doi: 10.1007/s00586-012-2459-9. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22892706; PMCID: PMC3691415.

170. Карпушин А., Наумов Д., Вишневский А., Накаев А. Туберкулезный спондилит грудопоясничной локализации: выбор оптимального метода хирургического лечения на основе систематизированного обзора литературы. Гений ортопедии. 2023;29(1):104-109. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-104-109;

171. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE.;

172. Zhang, Z., Hao, Y., Wang, X. et al. Minimally invasive surgery for paravertebral or psoas abscess with spinal tuberculosis — a long-term retrospective study of 106 cases. BMC Musculoskelet Disord 21, 353 (2020). https://doi.org/10.1186/s12891-020-03344-9

173. Сравнение переднезаднего и заднего доступов для чрескожного катетерного дренирования туберкулезного абсцесса поясничной области. Med Sci Monit. 2017, 11 ноября;23:5374-5381. doi: 10.12659/msm.902848. PMID: 29127771; PMCID: PMC5695093).

174. Хирургическая коррекция сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом / И. В. Есин, Е. О. Перецманас, Ю. Ю. Щепетева, А. А. Беззубов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № S1. – С. 179-180. – EDN LJKARE

175. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О.

Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.

176. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.

177. Хирургическое лечение прогрессирующего туберкулезного коксита с включением операции тотального эндопротезирования сустава / М. С. Сердобинцев, А. И. Бердес, А. С. Кафтырев [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 32-35. – EDN VPWLSH.

178. Хирургия костно-суставного туберкулеза П. Г. Корнев ; Акад. мед. наук СССР. - 2-е изд., испр. и доп. - Ленинград : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1971. Ч1-3.- 890 с.

179. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / И. А. Герасимов, Е. О. Перецманас, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21. – EDN DEAITG.

180. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза / В. С. Зубиков, Е. О. Перецманас // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32. – EDN IYRNGN.)

181. Искусственный пневмоперитонеум в комплексном лечении больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерий туберкулеза / Т. Р. Багдасарян, И. А. Васильева, А. Т. Сигаев, В. И. Чуканов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – Т. 83, № 8. – С. 23-26. – EDN XWXLUP.

182. Кильдюшева Е.И., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Мотус И.Я., Залетаева Г.Е., Савельев А.В. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 69-75.

183. Русаков М.А., Паршин В.Д., Елезов А.А. Современные методы эндоскопического лечения рубцовых стенозов трахеи // Проблемы туберкулеза.- 2006.- № 3.- С. 11-17.

184. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / Проблемы туберкулеза. – 2009. –№11. –С.3–8.

185. Ahmed M., Mackenzie J., Tezera L., Krause R., Truebody B., Garay-Baquero D., Vallejo A., Govender K., Adamson J., Fisher H., Essex J.W., Mansour S., Elkington P., Steyn A.J.C., Leslie A. Mycobacterium tuberculosis senses host Interferon-γ via the membrane protein MmpL10. Commun Biol. 2022; 5(1): 1317. DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-022-04265-0

186. Баласанянц Г. С., Рузанов Д. Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе //Иммунология. – 2022. – Т. 43. – №. 3. – С. 343-351.

187. Wallis RS, Ginindza S, Beattie T, Arjun N, Likoti M, Edward VA, Rassool M, Ahmed K, Fielding K, Ahidjo BA, Vangu MDT, Churchyard G. Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Aug;9(8):897-908, Ordonez AA, Maiga M, Gupta S, Weinstein EA, Bishai WR, Jain SK. Novel adjunctive therapies for the treatment of tuberculosis. Curr Mol Med. 2014 Mar;14(3):385-95

188. Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантой терапии. Пульмонология, 2019; 29(4): 443-447. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447

189. Синицин М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим -10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза)//Туб. и болезни легких. -2010. -№ 10. -С. 3-9.

190. Синицын, М. В. Глутоксим® в хирургическом лечении больных туберкулезом легких / М. В. Синицын, И. В. Богадельникова // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 5. С. — 17–20.

191. Ordonez , M. Maiga, S. Gupta, E.A. Weinstein W.R. Bishai, and S.K. Jain. Novel Adjunctive Therapies for the Treatment of Tuberculosis. Curr Mol Med. 2014 Mar; 14(3): 385–395. 146.

192. Чушкин М.И., Попова В.В. Реабилитация больных с туберкулезом легких и посттуберкулезными изменениями // Клиническая медицина. — 2022. — Т. 100, № 2. — С. 91-96. URL: https://www.clinmedjournal.com/jour/article/view/357?locale=ru_RU (дата доступа 25.09.2025)

193. Jaganath D., Lamichhane G., Shah M. Carbapenems against Mycobacterium tuberculosis: a review of the evidence //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Т. 20. – №. 11. – С. 1436-1447.

194. Суханов Д. С., Тимофеев, Е. В., Алексеева, Ю. С., & Азовцев, Д. Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики. Juvenis scientia, 9(1), 24-42, 2023.

195. Корецкая Н.М. Клиника, диагностика и лечение остропрогрессирующего туберкулеза. Медицина в Кузбассе, 2010, (4): 6-12 https://cyberleninka.ru/article/n/klinika-diagnostika-i-lechenie-ostroprogressiruyuschego-tuberkuleza

196. Хурсанова Д.Х. Проведение гипсенсибилизации при лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких/Д.Х. Хурсанова, О.Ю. Мухитдинова, Н.В. Медведева. - Текст: непосредственный//Молодой ученый. - 2017. - N 38 (172). - С. 45 - 47. - URL: https://moluch.ru/archive/172/45708/

197. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(4):58-64. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64

198. Жемков В.Ф. и др. Использование природного лёгочного сурфактантавкомплексном лечении туберкулеза лёгких. Туберкулез и болезни легких, 2013, №2,стр. 18-22.

199. Ловачева О. В. и др. Эффективность нативного препарата сурфактант БЛ при лечении на фоне химиотерапии деструктивного туберкулёза лёгких //Науч. Труды к. – 2010 – Т. 85 – С. 292-295.

200. Ловачева О. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006 – Т. 10 – С. 12-17.

201. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть 1) //Общая реаниматология. – 2014 – Т. 10 – №. 4

202. Павленко Е.П., Рачина Н.В., Епифанова С.В. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев. Медицинский совет. 2022;16(23):118–124. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-118-124

203. Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В., Багдасарян Т.Р., Глотов А.А. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, No 4. – С. 70–77. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77

204. Foreman M.G., Kong X., DeMeo D.L., Pillai S.G., Hersh C.P., Bakke P. et al. Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;44(3):316–322. https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0360OC.

205. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. Front Med. 2018;(5):18. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018

206. Сулейманова А. М., Куличенко Т. В. Безопасность применения коротких курсов глюкокортикостероидов: обзор литературы //Фарматека. – 2017. – Т. 11. – №. 344. – С. 6-13.

207. Sang J, Motes A, Nugent K. The Use of Corticosteroids in Patients With Pleural and Pericardial Tuberculosis. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2025 Mar 7;15(2):35-47. doi: 10.55729/2000-9666.1453. PMID: 40309295; PMCID: PMC12039331.

208. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis. 1994;75(3):203–7. doi:10.1016/0962–8479(94)90009–4.

209. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51. doi:10.1056/NEJMoa040573.

210. Правада Н.С., Будрицкий А.М. Комплексная терапия с применением иммунотропных препаратов при туберкулёзе и система интерферона-гамма // Вестник ВГМУ. 2015. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-s-primeneniem-immunotropnyh-preparatov-pri-tuberkulyoze-i-sistema-interferona-gamma (дата обращения: 03.08.2023).

211. Барканова, О. Н., Гагарина, С. Г., Калуженина, А. А., & Попкова, Н. Л. (2021). Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза. Лекарственный вестник, 15(1), 17-23.

212. Закирова З.М. Опыт организации лечения больных активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью на санаторном этапе // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2020. — Т. 8, № 2. — С. 40-46. — DOI: 10.36422/23076348-2020-8-2-40-46. — URL: https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-2-40-46 (дата обращения: 25.09.2025).

213. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. CNS Drugs. 2010 Aug;24(8):655-67. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000. PMID: 20658798; Arnold T Mafukidze, Marianne Calnan, Jennifer Furin, Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis, Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, Volume 2, 2016, Pages 5-11, ISSN 2405-5794, https://doi.org/10.1016/j.jctube.2015.11.002

214. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use : Module 1 : Tuberculosis surveillance. WHO, 2024. – 85 c.

215. Актуальные вопросы реабилитационной помощи в амбулаторной фтизиатрии / Н. В. Корнева, И. А. Божков, О. Н. Владимирова и др. // Таврический медико-биологический вестник. 2022; 25(1): 83-96.

216. Чушкин М.И., Стручков П.В., Отс О.Н., Карпина Н.Л. Реабилитация больных с туберкулезом легких и посттуберкулезными изменениями. Клиническая медицина. 2022;100(2–3): 91–96. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-91-96

217. Сираева Т.В., Комиссарова О.Г., Романов В.В. Организационные аспекты медицинской реабилитации больных туберкулёзом органов дыхания. Acta biomedica scientifica. 2024; 9(1): 192-202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.19.

218. Математическая модель медицинской реабилитации больных с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2019;4:75–76.

219. Mahler B., Croitoru A. Pulmonary rehabilitation and tuberculosis: a new approach for an old disease. Pneumologia. 2019;68:107−113. doi:10.2478/pneum-2019-0024-68-2019-107-113.

220. Баласанянц Г.С. Противотуберкулезные мероприятия как основа профилактики инвалидности при туберкулезе // Профилактическая медицина. 2024. № 1. С. 65-72. URL:

221. Donovan J, Cresswell FV, Tucker EW, Davis AG, Rohlwink UK, Huynh J, Solomons R, Seddon JA, Bahr NC, van Laarhoven A, Anderson ST, Jain SK, Chow FC, Pattison

S, Scriven JE, Singh G, Aarnoutse RE, Alffenaar JC, Dian S, Manesh A, Basu Roy R, Singh V, van Toorn R, Upton CM, van Crevel R, Dooley KE, Gibb D, Meya D, Wilkinson RJ, Rogozińska E, Misra UK, Figaji A, Thwaites GE. A clinical practice guideline for tuberculous meningitis. Lancet Infect Dis. 2025 Aug 18:S1473-3099(25)00364-0. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00364-0. Epub ahead of print. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2025 Oct 21:S1473-3099(25)00660-7. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00660-7. PMID: 40840485; PMCID: PMC12419961.

222. Чушкин М.И. и др. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких //Медицинский альянс. – 2021. – №. 4.

223. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N. et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021; 25(10): 797-813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425.

224. Marcela Muñoz-Torrico et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? Jornal Brasileiro de Pneumologia.2016;42(5):374–385.

225. Чушкин М. И., Попова Л. А., Мандрыкин С. Ю., Карпина Н. Л. Использование нагрузочных тестов и физических тренировок в легочной реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021;98(1):64-70.

226. Мартынов А. И. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Национальные клинические рекомендации: пульмонология. Терапия. 2019; 5 (приложение): 101-152.

227. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017. PMID: 28889110.

228. Cederholm T, Jensen GL, Gonzalez MC. et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30181091.

229. Onno W. Akkerman. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 92:10−14. doi:10.1016/j. ijid.2020.01.029.

230. Петунова С. А. Психологические факторы комплаентности больных туберкулезом //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3. – С. 78-78.

231. Казенный Б. Я., Киселева Ю. Ю. Использование мер социальной поддержки больных туберкулезом в условиях измененных организационных подходов к лечению //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – №. 2. – С. 39-40.

232. Гурьева Т. И., Меньшикова Л. И. Социальная поддержка как фактор повышения приверженности к лечению больных туберкулезом //Психология и социальная работа в современном здравоохранении. – 2019. – С. 59-62.

233. Комиссарова О.Г., Сираева Т.В., Чумоватов Н.В., Романов В.В. Применение реабилитационных программ в комплексном лечении больного с распространенным туберкулезом легких и ШЛУ возбудителя. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(2):89-97, https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-2-89-97.

234. Nightingale R, Carlin F, Meghji J. et al. Post-TB health and wellbeing. Int J Tuberc Lung Dis. 2023; 27(4): 248-283. doi: 10.5588/ijtld.22.0514

235. Singh SK, Naaraayan A, Acharya P, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Lung Impairment from Pulmonary Tuberculosis. Cureus. 2018; 10(11): 3664. doi: 10.7759/cureus.3664.

236. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Сираева Т.В. Роль физиотерапевтических методов в повышении эффективности лечения больных туберкулезом легких. Вестник ЦНИИТ, 2023, Том 7, №3 (24), с. 18–30. DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-18-30.

237. Старшинова А. А. и др. Эффективность комплексного лечения с применением ингаляционной терапии у больных туберкулезом легких с поражением бронхов и с различным спектром чувствительности микобактерий //Медицинский Альянс. – 2019. – №. 3. doi: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-28-36

238. Карпов А.В., Даниловских М.Г., Карпов Д.С. и др. Магнитно-лазерное спектр-модулированное излучение как один из физиотерапевтических методов в комплексном лечении туберкулеза легких. Медицинский альянс. 2017;(1):54-58. EDN: https://elibrary.ru/YTDNFZ.

239. Пильник Г.В., Ханин А.Л., Башева С.А. Результаты краткосрочного и долгосрочного лечения деструктивного туберкулеза легких с применением комплексной физиотерапии. Бюллетень современной клинической медицины. 2017;10(3):38-43. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).38-43.

240. Григорьев Ю.Г. Антифиброзная электромагнитная и лазерная терапия в фтизиатрии. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2018;(4):68-77. (На русск. яз.). EDN: https://elibrary.ru/GVHFOY.

241. Москвин С.В., Агасаров Л.Г. Лазерная акупунктура: 35 лет успешного применения в России (обзор литературы). J Lasers Med Sci. 2020;11(4):381-389. DOI: 10.34172/jlms.2020.61.

242. Сутягина Д.А., Шпрыков А.С., Павлунин А.В. Комплексная терапия инфильтративного туберкулеза легких с применением низкоинтенсивного лазерного излучения: особенности динамики цитокинов, эффективность лечения. Журнал «Новые медицинские технологии». 2019;13(1):193-199. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-102-104.

243. Алиев В.К., Ибряев А.С., Тарасов Р.В., Асоян Г.А., Никитина Н.М. Хирургическое лечение пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя после внутривенного лазерного облучения крови в предоперационном периоде. Бюллетень ЦНИИТ. 2019;(S1):106-107. (На русск. яз.). DOI: 10.7868/S2587667819050558.

244. Сираева Т.В., Буракова М.В., Комиссарова О.Г. и др. Последовательное применение методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких: клинические наблюдения. Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, No 3. С. 108–119. DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.3.108. EDN: https://elibrary.ru/JFLWGD

245. Баласанянц Г. С., Божков И. А., Бучкина Н. Н. и др. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе. Кубанский научный медицинский вестник. 2020;27(6):94–108.

246. Катичева А. В., Браженко Н. А., Браженко О. Н. и др. Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, - актуальная проблема фтизиатрии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020;1(69):185–190.

247. Аскарова Р. И., Отажонов Ш. З. Туберкулез на фоне сопутствующей патологии. European Science. 2020;3(52):106–108.

248. Гришин М. Н., Аухадиев Н. Н., Корчагина Е. О., Зайцев Ю. А. Значение санаторного этапа лечения в реабилитации больных туберкулезом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-sanatornogo-etapa-lecheniya-v-reabilitatsii-bolnyh-tuberkulezom (дата обращения: 26.05.2025).

249. Кузьмичева Н. В. и др. Программа отказа от табакокурения санатория «Плес» //Медицинский альянс. – 2015. – №. 4.

250. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C. et al.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

251. Ando M, Mori A, Esaki H. et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. Chest. 2003 Jun;123(6):1988-95. doi: 10.1378/chest.123.6.1988. PMID: 12796179.

252. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. A guide for tuberculosis patients to quit smoking 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112834/9789241506922_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

253. Imtiaz S, et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. Eur Respir J. 2017;50(1) doi: 10.1183/13993003.00216-2017. 1700216.

254. Баласанянц Г.С. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научно-практический журнал. – СПб, 2013 – N 4 – стр. 79-83.

255. Баласанянц Г.С., Абдрахманова С.З., Гильмутдинова Л.Т., Фархшатов И.Р. Субъективная оценка дыхания у пациентов с посттуберкулезными изменениями, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 2. С. 27–37. DOI: https://doi.org/10.17816/RFD6269407.

256. Новые методики магнитотерапии в санаторно-курортном лечении больных очаговым туберкулезом легких / А.С. Кайсинова, Д.Ю. Гербекова, Т.И. Морозова, Б.А. Гусова // Физиотерапевт. – 2020. – № 2. – С. 44-51.

257. Дудченко Л. Ш., Пьянков А. Ф., Прокопенко Н. А. ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ. ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ // Вестник физиотерапии и курортологии. 2024. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-legkih-sovremennye-tendentsii-voprosy-reabilitatsii (дата обращения: 27.10.2025).

258. Гербекова Д. Ю. Обоснование к применению минеральных вод Тебердинского месторождения в лечении больных очаговым туберкулезом легких / Д. Ю.

Гербекова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 227-230.

259. Юсупалиева М.М. Санаторно-курортное лечение остаточных посттуберкулезных изменений в легких / М. М. Юсупалиева, Д. С. Чудинова, И. А. Мазикова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 86-95.

260. Умирзакова А. Санаторно-курортное лечение больных с неактивными туберкулезными процессами легких / А. Умирзакова, М. Егинбаева, А. Имашев // Научное образование. – 2021. – № 2(11). – С. 77-79.

261. Alene K.A. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis./ K.A. Alene. [et al.]// BMC Med. - 2021. - Vol. 19, N 1. - P. 203 https://doi.org/10.1186/s12916-021-02063-9

262. Байчорова, Л. Х. Медицинская реабилитация больных туберкулезом легких на курорте Теберда / Л. Х. Байчорова, Д. Ю. Гербекова // Медицинский альянс. – 2014. – № 4. – С. 28-30. – EDN UKBZPD.

263. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC InfectDis. 2017; 17:265. [PMID: 28399802] doi:10.1186/s12879-017-2377-x-199

264. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020; 69:1-11

265. Bracchi M. et al. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2019 //HIV medicine. – 2019. – Т. 20. – С. s2-s83

266. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 2024

267. Shen D. et al. Tuberculosis infection prevalence and treatment completion among refugees in the United States. Int J Infect Dis. 2025;151:107361. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107361

268. Marx FM. et al. Targeting screening and treatment for latent tuberculosis infection towards asylum seekers from high-incidence countries – a model-based cost-effectiveness analysis. BMC Public Health. 2021;21:2172. DOI: 10.1186/s12889-021-12142-4

269. Marks S. et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis Among People Experiencing Homelessness in the United States: Current Recommendations // Public Health Reports. 2023. Vol. 138, No. 6. P. 896–907. DOI: 10.1177/00333549221148173.

270. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010

271. Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш.,Сапиева Ж. А., Трусов А. А., Мусабекова Г. А., Касымбекова С. Ж., Ракишева А. С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, No 1. – С. 17-26. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26

272. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

273. Meintjes G. et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome //AIDS (London, England). – 2010. – Т. 24. – №. 15. – С. 2381.

274. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO, 2018.

275. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, Ravinetto R, van Loen H, Nair A, Jackson A, Colebunders R, Maartens G, Wilkinson RJ, Lynen L; PredART Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1915-1925

276. Poizot-Martin I., Allavena C., Delpierre C. и др. First-line cART regimen impacts the course of CD8+ T-cell counts in HIV infected patients that achieve sustained undetectable viral load // Medicine. — 2016. — Vol.95, №41. — Article e5087. — DOI: 10.1097/MD.0000000000005087.

277. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis- rapid diagnostics for tuberculosis detection. Third edition, 2024.

278. World Health Organization policy statement, critical concentrations for pretomanid and cycloserine. Geneva, 2024

279. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2016;62:523–4 (https://doi.org/10.1093/cid/civ921).

280. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e00913–19 (https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19).

281. Borodulin BE., Yakovleva EV., Borodulina EA, Komissarova OG. Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs in its treatment. Science & Innovations in Medicine. 2020;5(3):193-196 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196

282. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3244–53 (https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11).

283. Пак А. В. Диагностическая ценность бронхобиопсий при подозрении на туберкулез бронхов (обзорная статья) //Эпидемиология туберкулеза и противотуберкулезные мероприятия. – 2016. – С. 34.

284. Марьяндышев А. О. и др. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(11):67-68

285. Yang B, Jhun BW, Moon SM, Lee H, Park HY, Jeon K, Kim DH, Kim SY, Shin SJ, Daley CL, Koh WJ. Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of Mycobacterium abscessusLung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017 May 24;61(6):e02052-16. doi: 10.1128/AAC.02052-16. PMID: 28348153; PMCID: PMC5444135.

286. Sweeney S, Berry C, Kazounis E, Motta I, Vassall A, Dodd M, Fielding K, Nyang'wa BT. Cost-effectiveness of short, oral treatment regimens for rifampicin resistant tuberculosis. PLOS Glob Public Health. 2022 Dec 7;2(12):e0001337. doi: 10.1371/journal.pgph.0001337. PMID: 36962909; PMCID: PMC10022130

287. Simanjuntak AM, Daenansya R, Aflandhanti PM, Yovi I, Suyanto S, Anggraini D, Rosdiana D. Efficacy of pretomanid-containing regiments for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Narra J. 2023;3(3):e402. doi: 10.52225/narra.v3i3

288. Gils T, Lynen L, de Jong BC, Van Deun A, Decroo T. Pretomanid for tuberculosis: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2022 Jan;28(1):31-42. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.007

289. Sarathy J, Blanc L, Alvarez-Cabrera N, O'Brien P, Dias-Freedman I, Mina M, Zimmerman M, Kaya F, Ho Liang HP, Prideaux B, Dietzold J, Salgame P, Savic RM, Linderman J, Kirschner D, Pienaar E, Dartois V. Fluoroquinolone Efficacy against Tuberculosis Is Driven by Penetration into Lesions and Activity against Resident Bacterial Populations. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Apr 25;63(5).

290. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Infect Dis. 2009 Apr;22(2):167-73. doi: 10.1097/qco.0b013e3283229fab. PMID: 19283912.

291. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

292. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:1588-98. [PMID: 21492926] doi:10.1016/S0140-6736(11)60204-3-197

293. Kim SH, Lee SO, Park IA, Kim SM, Park SJ, Yun SC, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon--releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. J Chemother. 2015;70:1567- 72. [PMID: 25608587] doi:10.1093/jac/dku562-198

294. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and costeffectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. Clin Infect Dis. 2009 Dec 15;49(12):1883-9. doi: 10.1086/647944. PMID: 19911936.-201

295. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS. 2016;30(10):1607-15.-176

296. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, Bliven E, Prihoda TJ, Gelfond JA, Scott NA, Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Burman WJ, Sterling TR, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium PREVENT TB Pharmacokinetic Group. Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014 Jun;3(2):132-45. doi: 10.1093/jpids/pit077. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26625366

297. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 29;(5):CD003343. doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4.

298. Swindells S. et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis //New England Journal of Medicine. – 2019. – Т. 380. – №. 11. – С. 1001- 1011.-177

299. Синицын М. В., Аюшеева Л. Б., Колпакова Л. В. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией //Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №. 4. – С. 45-49.

300. Абулкасимов С. П., Парпиева, Н. Н., Пулатов, Ж. А., Холбоев, Э. Н. Эффективность новых режимов лечения туберкулеза широкой лекарственной устойчивостью. Вестник, 61, 2021.

301. Родина О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2021;9(1):77-91. https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-1-77-91

302. Иванова Д.А., Борисов С.Е. ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПОДОЖДАТЬ?: ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(2):47-54. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54.

303. Яблонский П. К. и др. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) //Медицинский альянс. – 2014. – Т. 2. – №. 3

304. Гиллер Д.Б., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Шилова М.В., Ратобыльский Г.В., Имагожев Я.Г., Нематов О.Н., Шехтер А.И. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9. № 3. С. 209-214.

305. Pan Afr Med J. 2016 May 9;24:26. doi: 10.11604/pamj.2016.24.26.8675. eCollection 2016.[Tuberculous pyopneumothorax: about 18 cases].

306. Article in French] Hicham S1, Hanane el O1, Hicham J1, Ismaïl R1, Ahmed A1.J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):52-60. Do i: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.34.Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion.

307. Guglielmetti L., Khan U., Velásquez G.E., et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis [Электронный ресурс]: Supplementary Appendix. Табл. S7–S8. С. 43–44 // N Engl J Med. 2025. Т. 392, № 5. С. 468–482. DOI

10.1056/NEJMoa2400327.URL:https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2400327/suppl_file/nejmoa2400327_appendix.pdf .

308. Klin Khir. 2013 Aug;(8):48-53.[Experience of various parietal pleurectomies with decortication of lungs in pleural lesions]. Opanasenko MS, Kalenychenko MI, Tereshkovych OV, Konik BM, Demus RS, Siryk OO, Kshanovskyĭ OE, Levanda LI, Obrems'ka OK, Kononenko VA.

309. Баженов А. В. и др. Пути повышения эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя //Медицинский Альянс. – 2023. – Т. 11. – №. 3.

310. Полянский С. В. и др. опыт применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных с распространенными деструктивными формами туберкулёза лёгких //противотуберкулезная служба сегодня, ее место в лечении социально значимых инфекций. – 2021. – С. 44-48.

311. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: treatment and care.

312. Багиров М.А., Токаев К.В., Садовникова С.С., Токаев Т.К. Эффективность этапной хирургической тактики с применением трансстернальной окклюзии главного бронха у больных эмпиемой плевры с бронхиальным свищом. Туберкулез и болезни легких. 2015;(6):20-21.

313. Багиров, К. Токаев., Т.Токаев, С.Садовникова, Е. Красникова, А. Ибриев, В. Алиев. Этапная плевропневмонэктомия у больного с прогрессирующим осложненным фиброзно- кавернозным туберкулезом лёгкого Врач , №2,2016-С.23-27 М.

314. Article in French] Hicham S1, Hanane el O1, Hicham J1, Ismaïl R1, Ahmed A1.J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):52-60. Do i: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.34.

315. Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion, Xiong Y1, Gao X1, Zhu H1, Ding C1, Wang J1.Rev Pneumol Clin. 2006 Feb;62(1):13-8.

316. Багиров М.А., Токаев К.В., Садовникова С.С., Токаев Т.К. Эффективность этапной хирургической тактики с применением трансстернальной окклюзии главного бронха у больных эмпиемой плевры с бронхиальным свищом. Туберкулез и болезни легких. 2015;(6):20-21

317. Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких. Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А.,

Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г.Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96. № 12. С. 34-42

318. Перецманас Е.О., Беззубов А.А., Николаев Н.Н., Чумаков В.А., Голубенков И.В. Опыт хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока. Туберкулез и болезни легких. 2024;102(5):58-63. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-58-63

319. Якимова Анна Валентиновна, Шкурупий Вячеслав Алексеевич. Беременность и роды у больных туберкулезом органов дыхания женщин: особенности развития и исход // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2009. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-rody-u-bolnyh-tuberkulezom-organov-dyhaniya-zhenschin-osobennosti-razvitiya-i-ishod (дата обращения: 21.05.2025

320. Bereda G. Management of tuberculosis during pregnancy: first line anti-tuberculosis drug // Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 40–42. – DOI: 10.15406/jlprr.2022.09.00277.

321. To KW, Zhang R, Lee SS. Is the new tuberculous antigen based skin test ready for use as an alternative to tuberculin skin test/interferon gamma release assay for tuberculous diagnosis? A narrative review // International Journal of Infectious Diseases. 2024. Vol. 141S. P. 106992. DOI:10.1016/j.ijid.2024.106992.

322. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SN, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1336-45. doi: 10.1183/09031936.00054709. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19840970.

323. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. PLoS Med. 2010 Dec 21;7(12):e1000381. doi: 10.1371/journal.pmed.1000381. PMID: 21203587; PMCID: PMC3006353.

324. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 May;11(5):474-84. PMID: 17439668.

325. Bruno, Didier. “Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology.” Clinical Infectious Diseases, Oxford University Press (OUP), 2009.

326. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. Epidemiol Infect. 2014 Jan;142(1):191-9. doi: 10.1017/S0950268813000551. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23510593; PMCID: PMC9152608.

327. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, Hawlader DH, Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Jan 11;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2. Erratum in: BMC Infect Dis. 2021 Jan 20;21(1):86. doi: 10.1186/s12879-021-05799-0. PMID: 33430786; PMCID: PMC7802168.

328. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013 Jan;41(1):140-56. doi: 10.1183/09031936.00070812. Epub 2012 Aug 30. Erratum in: Eur Respir J. 2015 Aug;46(2):578. doi: 10.1183/13993003.50708-2012. PMID: 22936710; PMCID: PMC3533588.

329. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, Lindeborg MM, Becerra MC, Yuen CM. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2):250-263. doi: 10.1093/cid/ciaa613. PMID: 32448887; PMCID: PMC8427728.

330. Matteelli A, Lovatti S, Rossi B, Rossi L. Update on multidrug-resistant tuberculosis preventive therapy toward the global tuberculosis elimination. Int J Infect Dis. 2025 Jun;155:107849

331. Jarde A, Siqueira N, Afaq S, Naz F, Irfan M, Tufail P, Aslam F, Todowede O, Rakhshanda S, Khalid H, Lin Y, Bierman O, Elsony A, Elsey H, Siddiqi N, Siddiqi K. Addressing TB multimorbidity in policy and practice: An exploratory survey of TB providers in 27 high-TB burden countries. PLOS Glob Public Health. 2022 Dec 7;2(12):e0001205. doi: 10.1371/journal.pgph.0001205. Erratum in: PLOS Glob Public Health. 2023 Jul 12;3(7):e0002186. doi: 10.1371/journal.pgph.0002186. PMID: 36962813; PMCID: PMC10022227.

332. Мотанова Л. Н., Грабовская М. С., Фольц И. В. Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией //

Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 46-51. http://doi.org/10.21292/2 075-1230-2021-99-10-46-51

333. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. 2015;7(3):126-130. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-3-126-130

334. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Докторова Н.П., Бородулин Б.Е., Калашникова Е.В.Возможности методики Enzyme-Linked Immunospot Assay (ELISPOT) в проведении противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-серопозитивных лиц. Иммунология. 2021; 42 (5): 536–544. DOI: https://doi. org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-536-544

335. C. Pey, L. Westbrooke TeleDOT: применение телемедицинских технологий для непосредственного контроля лечения больных туберкулезом.

336. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(2):53-60.

337. Елькина И. А., Саранчина С. В., Плохих Д. А. Опыт организации видеоконтролируемого лечения туберкулеза в г. Кемерово // Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летнему юбилею Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра. ГБУЗ КО КОКФПМЦ; ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ России. Кемерово. - 2018.

338. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016 Feb;35(2):417-25. doi: 10.1007/s10067-014-2817-6. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25376466.

339. Fragoulis G. E., Conway R., Vassilopoulos D., Sfikakis P. P., Johnsson H., Kristianslund E. K., Smolen J. S., Stamm T. A., Trontzas P., Westhovens R., Wincup C., Winthrop K. L., Yurkovich M., Buch M. H. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic

diseases // Annals of the Rheumatic Diseases. 2023. Vol. 82, No. 6. P. 742–753. DOI: 10.1136/ard-2022-223335.

340. .Jiang B, Ding H, Zhou L, Chen X, Chen S, Bao C. Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB(™)) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. Int J Rheum Dis. 2016 Jan;19(1):38-42. doi: 10.1111/1756-185X.12772

341. Qin, H.;Wang, Y.; Huang, L.; Huang, Y.; Ye, J.; Liang, G.; Zhou, C.; Liang, D.; Liang, X.; Zhao, Y.; et al. Efficacy and Risk Factors of Interferon-Gamma Release Assays among HIV-Positive Individuals. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 4556. https://doi.org/10.3390/ijerph20054556

342. Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini MG, Fortis C. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. Clin Rheumatol. 2010 Oct;29(10):1135-41. doi: 10.1007/s10067-010-1532-1

343. Ajayi BD, Ogunkoya JO, Onunu A, Okwara B, Ehondor O, Ajayi FO. Latent Tuberculosis among Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Patients: Prevalence and Correlates. West Afr J Med. 2022 Jul 31;39(7):670-677. PMID: 35924817.

344. Bastos ML, Melnychuk L, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The latent tuberculosis cascade-of-care among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2021 Sep 7;18(9):e1003703. doi: 10.1371/journal.pmed.1003703. PMID: 34492003; PMCID: PMC8439450.

345. Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Мильянкова И. Е., Мадасова В. Г. Приверженность к лечению туберкулеза при применении диспергируемых таблеток у детей и подростков // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 76–79.

346. Kon OM, Beare N, Connell D, Damato E, Gorsuch T, Hagan G, Perrin F, Petrushkin H, Potter J, Sethi C, Stanford M. BTS clinical statement for the diagnosis and management of ocular tuberculosis. BMJ Open Respir Res. 2022 Mar;9(1):e001225. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001225. PMID: 35379660; PMCID: PMC9021811

347. Roddy K., Tobin E. H., Leslie S. W., Rathish B. Genitourinary Tuberculosis [Электронный ресурс] // StatPearls [Internet] / StatPearls Publishing. – 2024. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557558/

348. Г. А. Смаилова, Г. Л. Сагинтаева СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-lecheniya-patsienta-s-tuberkulezom-legkih-v-sochetanii-s-saharnym-diabetom (дата обращения: 28.10.2025)..

349. Ponnayyan NK, Ganapath AS, Ganapathy V. Spectrum of tuberculosis in urology: Case series and review of the literature. Urol Ann. 2020 Apr-Jun;12(2):107-111. doi: 10.4103/UA.UA_121_19. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32565645; PMCID: PMC7292423.

350. Смаилова Г. А. и др. Опыт лечения мультирезистентного туберкулеза легких с использованием в индивидуальных режимах химиотерапии бедаквилина //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – №. S6. – С. 36-36.

351. Rusu R., Liliac I.M., Cimpeanu O.L., Ciolofan M.S. Head and Neck Tuberculosis: A Rare Diagnosis and the Role of Surgical Biopsy... // Pathogens. – 2025. – 14(5):479

352. Maulahela H., Fauzi A., Renaldi K., Srisantoso Q.P., Jasmine A. Current role of endoscopic ultrasound for gastrointestinal and abdominal tuberculosis // JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Vol. 6, № 11. – P. 745–753. – DOI: 10.1002/jgh3.12823.

353. Юбрина И. В., Божков И. А., Корнева Н. В. Междисциплинарный подход к выявлению кардиологической патологии у пациентов противотуберкулезного диспансера в период пандемии коронавирусной инфекции //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37. – №. 3. – С. 83-89.

354. Atif M, Sulaiman SA, Shafie AA, Babar ZU. Duration of treatment in pulmonary tuberculosis: are international guidelines on the management of tuberculosis missing something? Public Health. 2015 Jun;129(6):777-82. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.010. Epub 2015 May 18. PMID: 25999175.

355. Самойлова А.Г., Веселова Е.И., Ловачева О.В., Каминский Г.Д. противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(12):55-61. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.

356. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2015;(12):61-67.

357. BEAT Tuberculosis: a randomized controlled trial of a 6-month strategy for rifampicin-resistant tuberculosis Francesca Conradie, Tasnim Badat, Asanda Poswa, Shakira Rajaram, Shaneen Kooverjee, Gary Maartens, Graeme Meintjes, Norbert Ndjeka, H.S Schaaf, Jennifer Hughes, Pauline Howell, Patrick Phillips medRxiv 2025.05.04.25326549; doi: https://doi.org/10.1101/2025.05.04.25326549

358. Самойлова, А. Г. (2021). Клофазимин: история и перспективы. Туберкулез и болезни легких, 99(5), 64-70.

359. Химова, Е. С., Волченков, Г. В., Перхин, Д. В., Дюжик, Е. С., Свешникова, О. М., Кузнецова, Т. А., ... & Марьяндышев, А. О. (2025). Операционное исследование эффективности и безопасности 9-месячной терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Российской Федерации. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences, 80(2), 97-108.

360. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, Gouillou M, Abubakirov A, Baudin E, Berikova E, Berry C, Bonnet M, Cellamare M, Chavan V, Cox V, Dakenova Z, de Jong BC, Ferlazzo G, Karabayev A, Kirakosyan O, Kiria N, Kunda M, Lachenal N, Lecca L, McIlleron H, Motta I, Toscano SM, Mushtaque H, Nahid P, Oyewusi L, Panda S, Patil S, Phillips PPJ, Ruiz J, Salahuddin N, Garavito ES, Seung KJ, Ticona E, Trippa L, Vasquez DEV, Wasserman S, Rich ML, Varaine F, Mitnick CD; endTB Clinical Trial Team. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327. PMID: 39879593; PMCID: PMC7617355.

361. Фесюн А.Д. Природные лечебные ресурсы Российской Федерации: современное законодательство и медицинские аспекты их применения // Курортология, физиотерапия и лечебная физическая культура. — 2024. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/prirodnye-lechebnye-resursy-rossiyskoy-federatsii sovremennoe-zakonodatelstvo-i-meditsinskie-aspekty-ih-primeneniya (дата доступа 25.09.2025)

362. Сосова Н.А., Задремайлова Т.А., Коновалова Н.М., Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Самойлова А.Г. Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае. Туберкулез и болезни легких. 2024;102(3):64-70. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-64-70

363. Konana VK, Babu K. Current concepts in the diagnosis of ocular tuberculosis: A narrative review. Taiwan J Ophthalmol. 2025 Jun 10;15(2):203-211. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00115. PMID: 40584192; PMCID: PMC12204663.

364. Yun HY, Chang V, Radtke KK, Wang Q, Strydom N, Chang MJ, Savic RM. Model-Based Efficacy and Toxicity Comparisons of Moxifloxacin for Multidrug-Resistant Tuberculosis. Open Forum Infect Dis. 2021 Dec 29;9(3):ofab660. doi: 10.1093/ofid/ofab660

365. Atif M, Ahmed W, Nouman Iqbal M, Ahmad N, Ahmad W, Malik I, Al-Worafi YM. Frequency and Factors Associated With Adverse Events Among Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients in Pakistan: A Retrospective Study. Front Med (Lausanne). 2022 Mar 1

366. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

367. М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Л.В. Колпакова. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных Вич-инфекцией, Медицинский вестник Юга России, 2016, №4

368. BEAT Tuberculosis: a randomized controlled trial of a 6-month strategy for rifampicin-resistant tuberculosis. Francesca Conradie, Tasnim Badat, Asanda Poswa, Shakira Rajaram, Shaneen Kooverjee, Gary Maartens, Graeme Meintjes, Norbert Ndjeka, H.S Schaaf,

Jennifer Hughes, Pauline Howell, Patrick Phillips medRxiv 2025.05.04.25326549; doi: https://doi.org/10.1101/2025.05.04.25326549

369. Тарасов Р.В., Красникова Е.В., Горлов Д.Ф., Чушкин М.И., Багиров М.А. Реабилитация пациентов после хирургического лечения туберкулёза лёгких в условиях специализированного санатория // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2025. – Т. 15. – № 2. – С. 52-59.

370. Williams V, Onwuchekwa C, Vos AG, Grobbee DE, Otwombe K, Klipstein-Grobusch K. Tuberculosis treatment and resulting abnormal blood glucose: a scoping review of studies from 1981 - 2021. Glob Health Action. 2022 Dec 31;15(1):2114146. doi: 10.1080/16549716

371. Visca D., Zampogna E., Sotgiu G., Centis R., Saderi L., D'Ambrosio L., et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 1802184. DOI: 10.1183/13993003.02184-2018

372. Allwood B.W., van der Zalm M.M., Amaral A.F.S., Byrne A., Datta S., Egesa W., et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 820-828. DOI: 10.5588/ijtld.20.0067

373. Корнева Н.В., Божков И.А., Владимирова О.Н., Севастьянов М.А., Силиди И.Ю. Актуальные вопросы реабилитационной помощи в амбулаторной фтизиатрии // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 83-96. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-1-83-96

374. Гиллер Д. Б., Глотов А. А., Кесаев О. Ш., Глотов Е. М., Имагожев Я. Г., Короев В. В., Щербакова Г. В., Хвалин Е. И. Пневмонэктомия в лечении рецидивов туберкулеза в резецированном легком // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 2. – С. 11–19. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-11-19.

375. Results of surgical treatment in patients with tuberculous osteitis and progressing spondylitis / I. K. Ratkin, S. V. Dolgov, A. V. Matulevich, I. A. Kruglov // Orthopaedic Genius. – 2017. – Vol. 23, No. 2. – P. 172-179. – DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-2-172-179.

376. Stadler JAM, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. Front Pharmacol. 2023 Feb 2;14:1100488. doi: 10.3389/fphar.2023.1100488. PMID: 36817137; PMCID: PMC9932205.

377. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, Spanevello A, Migliori GB. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2016 Mar 12;17(3):373. doi: 10.3390/ijms17030373. PMID: 26985890; PMCID: PMC4813232.

378. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом: общие вопросы //Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – №. 1. – С. 57-65.

379. Кляритская И. Л. и др. Эффективность дифференцированного подхода в терапии лекарственного поражения печени //Крымский терапевтический журнал. – 2018. – №. 4. – С. 38-45.

380. Николаев А. Н. и др. Профилактика послеоперационной анемии у больных туберкулёзом //Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2014. – №. 2. – С. 61-67.

381. Кульчавеня Е. В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения //Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – №. 7. – С. 585-589.

382. Чумоватов Н. В. и др. Современные проблемы туберкулеза бронха в мире и Российской Федерации //Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – №. 9. – С. 615-619.

383. Жингель И. П. Туберкулез бронхов–проблемы патогенеза и дифференциальной диагностики //Лечащий врач. – 2000. – Т. 3. – С. 22-7.

384. Шайхова Г.И., Азимов Л.А. Роль питания при туберкулезе легких // Экономика и социум. – 2021. – № 4-2 (83). – С. 620-623.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Васильева Ирина Анатольевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
2. Абрамченко Анна Валентиновна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
3. Аветисян Армен Оникович - к.м.н., конфликта интересов нет.
4. Андреевская Софья Николаевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
5. Андронов Сергей Александрович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
6. Багиров Мамед Адилович - д.м.н., конфликта интересов нет.
7. Баласанянц Гоар Сисаковна - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
8. Батыров Фарит Ахатович - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
9. Белиловский Евгений Михайлович — к.б.н., конфликта интересов нет. Член Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров».
10. Богородская Елена Михайловна – д.м.н., конфликта интересов нет. Президент Межрегиональной общественной организации «Московское общество

фтизиатров», член Российского общества фтизиатров, член Европейского респираторного общества.

11. Борисов Сергей Евгеньевич - профессор, д.м.н. конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
12. Бородина Наталия Юрьевна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»
13. Бояркин Григорий Михайлович - к.м.н., конфликта интересов нет.
14. Бурмистрова Ирина Александровна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
15. Бурыхин Валерий Сергеевич — конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
16. Валиев Равиль Шамилович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
17. Ваниев Эдуард Владимирович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
18. Вахрушева Диана Владимировна - к.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
19. Веселова Елена Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»,

Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

20. Викторова Ирина Борисовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
21. Винокурова Мария Константиновна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
22. Востроknутов Михаил Евгеньевич - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
23. Гайда Анастасия Игоревна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
24. Галкин Владимир Борисович — к.м.н., конфликта интересов нет. Член национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
25. Гармаш Юлия Юрьевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
26. Гвозденко Татьяна Александровна – профессор РАН, д.м.н., конфликта интересов нет;
27. Гиллер Дмитрий Борисович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
28. Гильмутдинова Лира Талгатовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;
29. Голубова Татьяна Федоровна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;

30. Губкина Марина Федоровна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
31. Гусельникова Елена Петровна - конфликта интересов нет.
32. Елькин Алексей Владимирович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
33. Ефименко Наталья Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация»;
34. Зайцев Алексей Александрович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет;
35. Зимина Вера Николаевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
36. Зубань Олег Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
37. Зюзя Юлия Рашидовна – к.м.н., конфликта интересов нет.
38. Иванова Диана Александровна – д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
39. Казимирова Наталья Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
40. Каминский Григорий Дмитриевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество

фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

41. Карпина Наталья Леонидовна - к.м.н., конфликта интересов нет.
42. Кирьянова Елена Витальевна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров
43. Клевно Надежда Ивановна — д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
44. Кобесов Николай Викторович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
45. Комиссарова Оксана Геннадьевна — д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
46. Кончугова Татьяна Венедиктовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет.
47. Котова Евгения Александровна - к.м.н., конфликта интересов нет.
48. Красникова Елена Вадимовна - д.м.н., конфликта интересов нет.
49. Крук Евгений Александрович - Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
50. Кульчавеня Екатерина Валерьевна – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», член Президиума Российского общества урологов;
51. Кучерявая Дарья Александровна - конфликта интересов нет;
52. Ладью Роман Сергеевич - конфликта интересов нет.
53. Ларионова Елена Евгеньевна - к.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

54. Лобанов Андрей Александрович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества, Российской ассоциации мануальной медицины;
55. Ловачева Ольга Викторовна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
56. Мазус Алексей Израйлевич – профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссйской общественной оргназации «Национальная вирусологическая ассоциация»;
57. Марьяндышев Андрей Олегович - член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
58. Михайлова Юлия Васильевна — д.м.н., конфликта интересов нет.
59. Мордык Анна Владимировна - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
60. Морозова Татьяна Ивановна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
61. Мотус Игорь Яковлевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
62. Мохирева Людмила Викентьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
63. Никитин Михаил Владимирович - д.м.н., д.э.н., конфликта интересов нет;
64. Никишова Елена Ильинична - д.м.н., конфликта интересов нет.

65. Овсянкина Елена Сергеевна профессор - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
66. Оганезова Гульнара Саидовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
67. Одинцов Виталий Евгеньевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
68. Панова Анна Евгеньевна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
69. Пантелеев Александр Михайлович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
70. Паролина Любовь Евгеньевна - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
71. Перегудова Алла Борисовна – к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
72. Перецманас Евгений Оркович - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
73. Плоткин Дмитрий Владимирович - доцент, д.м.н., конфликта интересов нет.
74. Попов Андрей Иванович - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Российского респираторного общества;
75. Романова Мария Игоревна - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»,

Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;

76. Русакова Лариса Ивановна - Русакова Лариса Ивановна — д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
77. Самойлова Анастасия Геннадьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
78. Сафонова Светлана Григорьевна - д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
79. Сивокозов Илья Владимирович - к.м.н., конфликта интересов нет.
80. Сидорова Ирина Алексеевна - конфликта интересов нет.
81. Синицын Михаил Валерьевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
82. Сираева Татьяна Васильевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
83. Скворцов Дмитрий Анатольевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
84. Склюев Сергей Валерьевич - к.м.н., конфликта интересов нет.
85. Скорняков Сергей Николаевич - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
86. Слогоцкая Людмила Владимировна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
87. Смердин Сергей Викторович – профессор, д.м.н, конфликта интересов нет.

88. Смирнова Татьяна Геннадьевна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
89. Ставицкая Наталья Васильевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
90. Стерликов Сергей Александрович — д.м.н., Конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
91. Тер-Акопов Гукас Николаевич - к.э.н., конфликта интересов нет;
92. Тинькова Валентина Вячеславовна - к.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
93. Тюлькова Татьяна Евгеньевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
94. Умпелева Татьяна Валерьевна - к.б.н., конфликта интересов нет.
95. Фархшатов Ильдус Рафкатович - конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
96. Черноусова Лариса Николаевна - профессор, д.б.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциации некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»;
97. Чотчаев Радмир Махтиевич - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

98. Шабалина Ирина Юрьевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
99. Шовкун Людмила Анатольевна - д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
100. Эргешов Атаджан Эргешович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».
101. Яблонский Петр Казимирович - профессор, д.м.н., конфликта интересов нет. Член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
102. Яковлев Максим Юрьевич - д.м.н., конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-фтизиатры;
2. врачи-фтизиатры участковые;
3. врачи-торакальные хирурги;
4. врачи-бактериологи.
5. врачи-медицинские микробиологи;
6. биологи;
7. врачи клинической лабораторной диагностики.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка

1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Список нормативных документов

1. Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003(ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 2);
2. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (Приказ Минздрава России от 29.12.2014 №951);
3. О направлении Методических рекомендаций по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] в статистике заболеваемости и смертности: утв. Министром здравоохранения Российской Федерации 28 июня 2016 года: Письмо Минздрава России от 1 июля 2016 года № 13-2/10/2-4009.
4. О порядке выезда из Российской Федерации и въезда в Российскую Федерацию: Федеральный закон от 15 августа 1996 г. № 114-ФЗ
5. О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых
7. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 19 июля 1996 г. N 291 «О совершенствовании санаторно- курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом»
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 марта 2024 г. n 143н об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, указанных в пункте 2 статьи 2.1 федерального закона от 23 февраля 1995 г. n 26-фз "о природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах", их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов.

9. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации (Федеральный закон N181-ФЗ от 24.11.1995 (ред. от 28.12.2022));

10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 утверждены СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. N 127н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 – 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н"

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2025 года № 190 н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» утверждает новый порядок проведения профилактических медицинских осмотров населения для выявления туберкулеза.

13. Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003(ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №12);

14. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012(ред. от 19.05.2023)).

15. Федеральный закон 77-ФЗ от 18.06.2001г. (ред. от 05.12.2022) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003(ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение№11);

16. Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012(ред. от 19.05.2023));

17. Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н (ред. от 09.12.2019);

18. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза (Приказ Минздрава России от 21.03.2017 №124н (ред. от 19.11.2020));

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. n 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок.

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2004 г. n 50 о введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза. Разъяснения по вопросу регистрации впервые выявленных случаев заболевания туберкулёзом и порядке ведения учётной и отчётной документации мониторинга.

21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05 августа 2003 N 330 (ред. от 19.02.2024) "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации".

Препараты, к которым необходимо проведение ТЛЧ, и их критические концентрации

Основная задача лабораторной службы - предоставлять лечащим врачам точную и своевременную информацию о наличии/отсутствии возбудителя в диагностическом материале, а также о его видовой принадлежности и чувствительности к лекарственным препаратам. Следовательно, для этиологической диагностики ТБ должны применяться методы с доказанной клинической эффективностью, высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяющие предоставить информацию о свойствах возбудителя у конкретного пациента до назначения ему режима химиотерапии.

Данным требованиям отвечают молекулярно-биологические методы, позволяющие выявить и идентифицировать возбудитель ТБ, а также определить спектр ПТП, к которым в ДНК МБТ есть мутации, ассоциированные с их лекарственной устойчивостью. В течение 1-2 рабочих дней необходимо провести исследования для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину**, изониазиду**, фторхинолонам, что даст возможность отнести выделенный возбудитель к категории МЛУ/пре-ШЛУ. МГМ не

дают возможности дифференцировать устойчивость МБТ к конкретному представителю группы фторхинолонов (левофлоксацин** или #моксифлоксацин**). Поэтому, если МБМ выявлено наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, необходимо провести фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) ко всем представителям этой группы, применяющимся в клинике.

Препараты, к которым необходимо проведение фенотипического ТЛЧ и их критические концентрации (КК) приведены в приложении А3.1.

Приложение А3.1

Критические концентрации (КК) и клинические пограничные значения (КП) для лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ТБ, мг/л [275, 278, 279].

	Классификация ВОЗ	Препараты	Среда Левенштейна-Йенсена	питательная среда Middlebrook 7H10 Agar	питательная среда Middlebrook 7H11 Agar	Жидкая питательная среда в системе с автоматическим учетом роста МБТ
Препараты для лечения ТБ с возбудителем, чувствительным к антибактериальным Препаратам системного действия		Изониазид**	0,2	0,2	0,2	0,1
		Рифампицин**	40,0	0,5	1,0	0,5
		Этамбутол**	2,0	5,0	7,5	5,0
		Пиразинамид**	–	–	–	100,0
		Стрептомицин**	4,0	2,0	2,0	1,0
	Группа ‘А’	Левофлоксацин**	2,0	1,0	–	1,0

Приоритетные препараты для лечения МЛУ ТБ		#моксифлоксацин** (КК)	1,0	0,5	0,5	0,25
		#Моксифлоксацин** (КП)	–	2,0	–	1,0
		Бедаквилин**	–	–	0,25	1,0
		Линезолид**	–	1,0	1,0	1,0
	Группа ‘B’	Циклосерин**	–	–	–	16
		#Клофазимин	–	–	–	1,0
	Группа ‘C’	Деламанид**	–	–	0,016	0,06
		#Амикацин**	30,0	2,0	–	1,0
		Этионамид**	40,0	5,0	10,0	5,0
		Протионамид**	40,0	–	–	2,5
		Аминосалициловая кислота**	–	–	–	–
	Препараты вне групп	Претоманид**	-	-	-	0,5
						2
	Инъекционные препараты, исключенные из	Канамицин**	30,0	4,0	–	2,5
		Капреомици	40,0	4,0	–	2,5

	классификации ВОЗ	H**				

*Приведены КК для метода пропорций.

Лекарственные препараты для химиотерапии туберкулеза

Изониазид** и рифампицин** являются эффективными противотуберкулезными препаратами, в отношении которых доказано наличие бактерицидного эффекта. Препараты эффективны как в отношении внеклеточно, так и внутриклеточно расположенных МБТ, способны проходить сквозь гематоэнцефалический барьер. Рифапентин в отличие от рифампицина** и рифабутина** долго сохраняет бактерицидную активность в тканях, в связи с чем его назначают 2-3 раза в неделю. Бактерицидное действие пиразинамида** несколько слабее, однако важным преимуществом этого препарата является сохранение активности в кислой среде казеоза. Рифампицин** и пиразинамид** обладают выраженным гепатотоксическим действием. Этамбутол** подавляет размножение МБТ и некоторых нетуберкулезных микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Комбинация изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** высокоэффективна для пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом.

Применение изониазида** в высоких дозах для лечения пациентов с резистентностью возбудителя к этому препарату оправдано лишь при отсутствии в ДНК МБТ мутаций в гене katG, что наблюдается крайне редко – лишь у каждой двадцатой микобактерии, резистентной к изониазиду**.

Высокие дозы изониазида** и пиразинамида** также могут достигать терапевтических уровней в спинномозговой жидкости, и они могут быть полезны, если штаммы чувствительны [280, 281].

Этамбутол** плохо проникает в ЦНС, на него не следует рассчитывать, как на эффективное средство при менингите [280, 281].

Изоникотиноилгидразин железа сульфат – противотуберкулезный препарат (АТХ J04AK Другие противотуберкулезные препараты). Активен в отношении микобактерий туберкулеза. В основе фармакологического действия препарата лежит модификация молекулы изониазида** путем комплексообразования с железом. Препарат является малотоксичным препаратом, при применении которого не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования. Не оказывает влияния на ЦНС, не обладает иммунотоксическим и аллергизируюшим действием. Кроме

того, комплексный препарат, включающий железо, обладает профилактическим и лечебным действием в случае железодефицита [109, 282]. Пиразинамид** и этамбутол** могут быть компонентами схем терапии пациентов с МЛУ ТБ при подтвержденной чувствительности возбудителя к этим препаратам.

Фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин**, спарфлоксацин**, #моксифлоксацин**) включаются в режим химиотерапии пациентов с МЛУ ТБ в связи с их бактерицидным действием на МБТ. #Моксифлоксацин** и спарфлоксацин** чаще приводят к удлинению интервала QT, чем левофлоксацин**, а спарфлоксацин** обладает наибольшей фототоксичностью из группы фторхинолонов. Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Уровень перекрестной устойчивости препаратов группы фторхинолонов невелик. Доказано, что устойчивость к фторхинолонам первых генераций может сопровождаться чувствительностью к фторхинолонам более поздних генераций, таким, как левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно), спарфлоксацин**. В связи с этим, необходимо проводить ТЛЧ ко всем фторхинолонам, которые применяются в клинической практике. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти пациентов с МЛУ ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее распространения является неконтролируемый прием лекарственных препаратов, необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной ЛЧ МБТ к другим ПТП, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении МЛУ ТБ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т. к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию ЛУ МБТ и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения пациентов с туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, т. к. при их применении наступает временное улучшение состояния пациента, однако распространение туберкулезной инфекции пациентом при этом продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в

общеврачебной практике. Левофлоксацин** и #моксифлоксацин** хорошо проникают в ЦНС [284].

Бедаквилин** – представитель класса диарилхинолинов (АТХ J04AK Другие противотуберкулезные препараты), является относительно новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на МБТ. Не имеет перекрестной резистентности с другими применяемыми в РФ ПТП в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий). Бедаквилин** сегодня является основой схем терапии пациентов с МЛУ ТБ, т. к. неоднократно доказал свою высокую эффективность в клинических и наблюдательных исследованиях. Препарат хорошо переносится пациентами, но в связи с отмеченной в клинических исследованиях кардиотоксичностью, необходим регулярное мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ). Существует мало данных о проникновении бедаквилина** в ЦНС [280, 281].

Антибактериальный препарат системного действия класса оксазолидинонов (АТХ J01XX Прочие антибактериальные препараты) – линезолид** – обладает активностью в отношении микобактерий туберкулеза. При назначении линезолида** эффективность лечения пациентов с МЛУ ТБ значительно повышается. В связи с возможной миелосупрессией и проявлениями нейротоксичности на фоне применения препарата требуется лабораторный и клинический мониторинг возникновения побочных реакций. Линезолид** хорошо проникает в ЦНС [284].

Лекарственные препараты #амикацин** (АТХ J01G Аминогликозиды) (15–20 мг/кг), канамицин** (АТХ J01G Аминогликозиды), капреомицин** (АТХ J04 Противотуберкулезные препараты) и стрептомицин** (АТХ J04 Противотуберкулезные препараты, J01G Аминогликозиды) назначаются с учетом резистентности возбудителя в схемах терапии МЛУ ТБ. Если выделенные у пациента МБТ устойчивы к канамицину** или #амикацину** (15-20 мг/кг), можно назначить капреомицин**. Использование препаратов в настоящее время ограничено в связи с большой долей резистентных возбудителей, а также нефро- и ототоксичностью. #Амикацин** (15-20 мг/кг) и стрептомицин** проникают в ЦНС только при наличии воспаления мозговых оболочек [311, 280, 281].

Циклосерин** и теризидон** (АТХ J04A Противотуберкулезные препараты) наиболее часто, в отличие от остальных препаратов с бактериостатическим действием,

ассоциируются с эффективным лечением пациентов с МЛУ ТБ и рекомендуются к включению в схемы терапии. Циклосерин** вызывает нейропсихические неблагоприятные побочные реакции, которые, хотя и поддаются коррекции, тем не менее требуют тщательного клинического мониторинга. Теризидон** содержит в своем составе две молекулы циклосерина**, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него. Циклосерин** и теризидон** хорошо проникают в ЦНС [284].

Деламанид** (АТХ J04AK Другие противотуберкулезные препараты) – противотуберкулезный препарат. Фармакологический механизм действия деламанида** связан с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — метокси-миколовой и кето-миколовой кислоты. Деламанид** способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов. Идентифицированные метаболиты деламанида** не оказывают антимикобактериального действия. Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте и его эффективность повышается при условии употребления лекарства во время еды. В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2020 года дополнительных проблем безопасности применения деламанида** при совместном применении с бедаквилином** не выявлено при условии своевременного мониторинга электрокардиографических данных (ЭКГ) и исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови [285]. Существует мало данных о проникновении деламанида** в ЦНС [280, 281].

#Клофазимин (АТХ J04BA Противолепрозные препараты) (100 мг ежедневно) назначается по решению ВК. #Клофазимин первоначально описан в середине 1950-х годов как ведущее соединение в новом классе антибиотиков, риминофеназинах, которые показали противотуберкулезную активность, сравнимую с активностью изониазида**. К началу 1960-х эффективность #клофазимина против *M. leprae* продемонстрирована на людях. Препарат стал краеугольным камнем лечения лепры и до сих пор рекомендуется ВОЗ в качестве стандартной комплексной лекарственной терапии. Механизм антимикобактериальной активности #клофазимина можно объяснить через его мембранно-направленной активностью. Функционирование внутриклеточного окислительно-восстановительного цикл ведет к образованию активных форм кислорода, супероксида

перекиси водорода. Взаимодействие #клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, следовательно, нарушению захвата К+. Оба механизма приводят к вмешательству в клеточный энергетический метаболизм, нарушая выработку АТФ. Противовоспалительная активность #клофазимина проявляется, в первую очередь, за счет ингибирования активации и пролиферации Т-лимфоцитов [127, 376]. В литературе описаны случаи перекрестной устойчивости с бедаквилином**. Существует мало данных о проникновении #клофазимина в ЦНС [376].

Претоманид** – противотуберкулезный препарат, который относится к классу бициклических нитроимидазолов (АТХ J04AK Другие противотуберкулезные препараты). Основные фармакологические механизмы действия связаны с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — миколовых кислот, а также с блокадой клеточного дыхания за счет повышения уровня оксида азота. Обладает бактерицидной активностью в отношении статических и реплицирующихся микобактерий. Препарат обладает анаэробной активностью. Преобразуется в биологически активные формы с помощью мембранного белка (пролекарство). Препарат демонстрирует высокую минимальную подавляющую концентрацию (МПК) как для чувствительных к препарату (0,015–0,25 мкг/мл), так и для устойчивых штаммов (0,03–0,53 мкг/мл). Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте; биодоступность повышается при условии употребления лекарства во время приема высококалорийной пищи. Связывание претоманида** с белками плазмы составляет около 86,4%. В среднем около 53% дозы выводится с мочой. Примерно 38% дозы выводится с калом. В соответствии с доказательной базой (данными многоцентровых рандомизированных клинических исследований и мета-анализов) препарат рекомендуется как часть комбинированной схемы с бедаквилином** и линезолидом** для лечения взрослых с туберкулезом легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Имеются указания на повышение риска гепатотоксических реакций на фоне применения препарата, что требует мониторинга ферментов печени и билирубина; также требуется мониторинг интервала QT, проявлений миелосупрессии и периферической полинейропатии [279, 288, 289].

Антибактериальные препараты системного действия класса карбапенемов (АТХ J01DH Карбапенемы) (#имипенем+[циластатин]** (2000+2000 мг ежеднено),

#меропенем** (3000 - 4000 мг ежедневно)) могут быть назначены пациентам с МЛУ-ТБ при невозможности сформировать режим химиотерапии из 4 препаратов с известной лекарственной чувствительностью (включая левофлоксацин** #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно), бедаквилин**, линезолид**). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M. tuberculosis complex*, препараты #имипенем+[циластатин]** (2000+2000 мг ежеднено) и #меропенем**(3000 - 4000 мг ежедневно) назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии #амоксициллин+[клавулановую кислоту]** (1000 + 250 мг ежедневно) из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч. #Имипенем+[циластатин]** (2000+2000 мг ежеднено) хорошо проникает в ЦНС [2, 311, 377].

Тиоамиды (АТХ J04AD Производные тиокарбамида) в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ при их применении, но при наличии в ДНК МБТ мутаций в гене inhA тиоамиды нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом** при наличии мутаций в этом гене. В связи с появлением новых бактерицидных противотуберкулезных препаратов роль тиоамидов (АТХ J04AD Производные тиокарбамида) в схемах терапии снижается. Этионамид** и протионамид** хорошо проникают в ЦНС [284].

Аминосалициловая кислота**(АТХ J04AA Аминосалициловая кислота и ее производные) не является обязательным препаратом схемы лечения МЛУ ТБ. Данный лекарственный препарат является лидером по частоте серьезных нежелательных явлений среди других противотуберкулезных препаратов и антибиотиков.

Сочетанное назначение этионамида**/протионамида**(АТХ J04AD Производные тиокарбамида) и аминосалициловой кислоты** (АТХ J04AA Аминосалициловая кислота и ее производные) сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитием гипотиреоза, что затрудняет их совместное применение. Аминосалициловая кислота** плохо проникает в ЦНС, на нее не следует рассчитывать как на эффективное средство при менингите [280, 281].

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** (АТХ J01X Другие антибактериальные препараты) обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим ПТП. Возможна перекрестная устойчивость с тиоамидами. Не рекомендуется к использованию у пациентов с ВИЧ-инфекцией в связи отсутствием информации о безопасности препарата у них [356].

Перекрестная резистентность. Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду канамицину** с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к #амикацину** (15-20 мг/кг) [311]. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами, канамицином** и стрептомицином** обычно низкая. Кроме того, выделенные у пациентов МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина**, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом – капреомицину**. Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов приведена в приложении А3.2.

Приложение А3.2 Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид**	При устойчивости к изониазиду** с мутацией в гене inhA возможна устойчивость к тиоамидам (ATX J04AD Производные тиокарбамида)
Рифабутин**, рифапентин	Рифампицин** и рифабутин**/рифапентин имеют высокую перекрестную резистентность
Этионамид** Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность Возможна перекрестная резистентность с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом**.
#Амикацин**, канамицин**, каперомицин**, стрептомицин**	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность #Амикацин**, канамицин**, стрептомицин** и капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в rrs гене. Стрептомицин** имеет низкую перекрестную резистентность с #амикацином**, канамицином** и капреомицином**
Фторхинолоны (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**)	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях invitro доказано, что многие штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций (левофлоксацину**, #моксифлоксацину**) при устойчивости к #офлоксацину**.
#Клофазимин	Низкоуровневая перекрестная резистентность к бедаквилину** связанная с мутациями в Rv0678 и усилением экспрессии MmpL5
Претоманид**	Выявлены пять генов, которые считаются ответственными за перекрестную лекарственную устойчивость к претоманиду** и деламаниду**: ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC.

Кратность применения и суточные дозы препаратов. Суточные дозы ПТП – изониазида**, рифампицина**, рифабутина**, рифапентина, этамбутола**, канамицина**, #амикацина** (15-20 мг/кг), капреомицина**, левофлоксацина**, #моксифлоксацина** (400 мг ежедневно), спарфлоксацина**, бедаквилина**, #клофазимина (100 мг ежедневно), линезолида**, претоманида** – назначаются в один

прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пиразинамида** может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако, однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида** делится на два приема – утром и вечером. Кратность введения суточной дозы #имипенема+[циластатина]** (2000+2000 мг ежеднено), #меропенема** (3000 - 4000 мг ежедневно), протионамида**, этионамида**, циклосерина**, теризидона**, аминосалициловой кислоты** зависит от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы (приложение А3.3) [127, 2, 286, 290, 377]. Суточные дозы лекарственных препаратов определены инструкциями к ним.

Приложение А3.3 Суточные дозы лекарственных препаратов, применяемых вне показаний, для взрослых

Препарат	***Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)***	
	Сут	*макс, мг*
Левофлоксацин**	750 - 1000 мг	750-1000 [2, 290, 291]
#Моксифлоксацин**	400 - 800 мг	800 [2, 364]
#Имипенем+[циластатин]**	2000 +2000 мг	2000 + 2000 [2, 291,311, 377]
#Амоксициллин+[клавулановая кислота] **	250 мг клавулановой кислоты (1000 + 250 мг)	375 мг клавулановой кислоты (1500 + 375 мг) [193, 365]
#Меропенем**	3000 - 4000 мг	4000 [2, 291]
#Амикацин**	15 - 20 мг/кг	1000 [2, 291, 311]
#Клофазимин	100 мг	100 [287]
#Рифапентин[1]	1200 мг	1200 [112, 311]

1 - #рифапентин в дозе 1200 мг/сут назначается только для режима изониазид**, #рифапентин, пиразинамид** и #моксифлоксацин** в интенсивной фазе, в фазе продолжения - изониазид**, #рифапентин и #моксифлоксацин**.

Пациенты, получающие препараты дробно в стационаре, по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием. Противотуберкулезные препараты и антибиотики назначаются с учетом массы тела и коррекцией дозировок по мере его увеличения. Клинический и лабораторный мониторинг побочных действий препаратов проводится в течение всего курса лечения.

Режимы химиотерапии пациентов с туберкулезом

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибиотиков, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных

исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности МБТ, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии.

В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов.

В процессе химиотерапии пациентов с туберкулезом назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий лекарственных препаратов

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Выбор режима осуществляется с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из данных анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применяемые препараты, приверженность к лечению, результаты ТЛЧ, исходы предыдущего лечения, контакт с пациентом с туберкулезом. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к клинически установленной МЛУ МБТ.

Выбор режима химиотерапии при использовании МБМ проводится на основании результатов определения лекарственной устойчивости, как минимум, к рифампицину**; изониазиду** и рифампицину**; изониазиду**, рифампицину** и фторхинолонам.

Назначение и коррекцию режима химиотерапии при использовании МГМ проводят в два этапа:

1. Первоначально на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного МГМ.

2. В последующем на основании результата фенотипического определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам основного и резервного ряда. При расхождении результатов для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду** и/или рифампицину** любым сертифицированным методом исследования.

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии. Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя (приложение А3.4).

Приложение А3.4 Назначение режима химиотерапии на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя:

Режим	Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя	
	Установлена/предполагается устойчивость возбудителя	Установлена/предполагается чувствительность возбудителя
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	Нет	H R
Изониазид**-резистентного туберкулеза	H или H и другие препараты, кроме R	R
МЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H	Lfx и Mfx установлена
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx установлена или неизвестна	Lzd и Bq
ШЛУ-туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx и Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных ТЛЧ

H – изониазид**, R – рифампицин**, Lfx – левофлоксацин**, Mfx – #моксифлоксацин**, Sfx – спарфлоксацин**, Bq – бедаквилин**, Lzd – линезолид**.

Особенности проведения химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При постановке на диспансерный учет в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИД проводится обязательный активный опрос больного ВИЧ-инфекцией о наличии у него клинических симптомов, вероятных для туберкулеза: лихорадки, кашля, снижения массы тела, ночной потливости. Скрининг клинических симптомов должен проводить любой специалист при каждом обращении пациента за медицинской помощью. При выявлении, по крайней мере, одного из вышеперечисленных клинических симптомов проводится комплексное обследование, направленное на диагностику активного туберкулеза или альтернативного заболевания. При отсутствии указанных клинических симптомов проводится цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование органов грудной клетки (если оно не было проведено ранее) и, при возможности, иммунологическое исследование на туберкулез.

При выявлении на рентгенограмме изменений в легких, подозрительных на туберкулез, проводится комплексное обследование, направленное на подтверждение активного туберкулеза или альтернативного заболевания.

При отсутствии признаков активного туберкулеза врач-инфекционист или врач-фтизиатр определяет показания для проведения превентивного лечения туберкулеза, назначает и контролирует его проведение.

При проведении превентивного лечения туберкулеза необходимо контролировать функциональное состояние печени (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови) через 1 мес. после ее начала и далее 1 раз в 3 мес. при монотерапии изониазидом** и 1 раз в месяц при комбинированной схеме превентивного лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первый анализ крови биохимический общетерапевтический следует провести через 2 недели после начала превентивного лечения и в дальнейшем проводить его ежемесячно.

Очередность начала АРТ и превентивного лечения туберкулеза не принципиальна, чаще противотуберкулезные препараты назначаются после начала АРТ (через 3-7 дней), так как назначение антиретровирусного лечения является безотлагательным для пациента с ВИЧ-инфекцией, а превентивное лечение туберкулеза назначается после комплекса обследования. Повторные курсы превентивного лечения туберкулеза рутинно не проводятся.

Приложение А3.5 Режимы химиопрофилактики (превентивного лечения) туберкулеза

Режим	Дозировка
Монотерапия изониазидом** 6 или 9 месяцев ежедневно (6H, 9H) [292, 193, 294]	5-10 мг/кг в день
#Рифампицин** + изониазид** 3 месяца ежедневно (3HR) [366]	Изониазид**: 5-10 мг/кг в день #Рифампицин**: 10 мг/кг в день (10–20 мг)
Изониазид**+ этамбутол** 3 месяца ежедневно (3HE) [367]	Изониазид**: 10 мг/кг в день Этамбутол**: 20 мг/кг
#Рифапентин + изониазид** 3 месяца 1 раз в неделю (12 доз), 3HP [296, 293, 264, 297, 298, 366]	Независимо от веса #Изониазид** 900 мг 1 раз в неделю #Рифапентин 900 мг 1 раз в неделю
#Рифапентин + изониазид** 1 месяц ежедневно (28 доз), 1HP [2,-366]	Независимо от веса Изониазид**300 мг/сутки #Рифапентин 600 мг/сутки

Изониазид**+ #пиразинамид** 3 месяца ежедневно (3HZ) [300, 264]	Изониазид**: 10 мг/кг в день #Пиразинамид** 25 мг/кг в день

Алгоритмы предупреждения и купирования побочных реакций

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых средств для лечения туберкулеза. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейропсихические расстройства и нефротоксические реакции (приложение А3.6).

Основные мероприятия по предупреждению побочного действия противотуберкулезных препаратов включают:

- тщательный сбор общего и фармакологического анамнеза, обследование пациента перед началом химиотерапии;

- оценку индивидуального риска развития неблагоприятных побочных реакций;

- формирование режима и подбор доз препаратов с учетом возраста, массы тела, факторов риска, сопутствующей патологии;

- обучение пациента;

- назначение терапии сопровождения (препаратов для коррекции сопутствующей патологии и медикаментозной профилактики побочного действия препаратов) с учетом лекарственных взаимодействий и принципа минимизации лекарственной нагрузки;

- определение индивидуальной схемы мониторинга побочных реакций в процессе химиотерапии.

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии.

Большинство неблагоприятных побочных реакций проявляются преимущественно клиническими симптомами, в связи с чем при проведении химиотерапии важен ежедневный контроль жалоб пациента и физикальных симптомов. Для диагностики неблагоприятных реакций используют также лабораторные и инструментальные методы исследования, проводимые регулярно в ходе химиотерапии и «по требованию», при развитии симптомов неблагоприятной побочной реакции.

Перед началом химиотерапии также проводят:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование популяций лимфоцитов, просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов; определение цветового показателя; оценка гематокрита; исследование уровня общего гемоглобина в крови);
- общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи);
- анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови);
- исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови;
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората**;
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза);
- исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида** [301]
- мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ);
- осмотр врачом-офтальмологом перед назначением этамбутола**,

линезолида**;

- прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и проведение тональной аудиометрии перед назначением канамицина**, #амикацина (15 мг-20 мг/кг), капреомицина**
- прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный перед назначением линезолида**.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ-ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и антибиотиков [302, 303].

Во время химиотерапии для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование популяций лимфоцитов, просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов; определение цветового показателя; оценка гематокрита; исследование уровня общего гемоглобина в крови),
- общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) - в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- анализ крови биохимический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня

креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови) - в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения–1 раз в 3 месяца;

- исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови – ежемесячно при назначении пиразинамида**;
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората**, аминосалициловой кислоты**, протионамида**каждые 2 месяца;
- исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ ежемесячно;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида** [278];
- тональная аудиометрия ежемесячно;
- мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (с расчетом интервала QT) ежемесячно.

При наличии жалоб и/или сопутствующей хронической патологии может потребоваться выполнение ультразвукового исследования.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (врача-уролога, врача-акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-гастроэнтеролога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-терапевта, врача-травматолога-ортопеда, врача-онколога, врача-инфекциониста, врача-стоматолога, врача общей практики (семейного врача), врача-нефролога, врача-нейрохирурга, врача-пульмонолога, врача-клинического фармаколога, врача-психиатра, врача-психиатра-нарколога, медицинского психолога и др.) [331, 332].

Для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций начинать лечение больных туберкулезом с коморбидной патологией необходимо постепенно, начиная с одного препарата. При удовлетворительной переносимости, следующий препарат вводится в схему через 48 часов и так до достижения полной схемы лечения.

Приложение А3.6 Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Канамицин** (Km), #амикацин** (Am)	Ототоксичность Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма	Тональная аудиометрия ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Нефро-токсичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи;	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса

			обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) ежемесячно исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня мочевины в крови, расчет клиренса креатинина, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; у пациентов группы риска (в том числе лица старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	
Капреомицин** (Cm)	Нарушения состава электролитов (гипокалиемия, гипокальциеми, гипомагниемия)	Оценка жалоб на общую слабость, сонливость, сердцебиение, аритмию, парестезии лица и конечностей, мышечные спазмы, слабость в ногах, полиурию, психоэмоциональную неуравновешенность	Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; внеплановый контроль при рвоте и диарее, выявлении изменений при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ) (удлинении интервала QTc)	Диета, обогащенная калием, кальцием, магнием (при отсутствии противопоказаний)

	Нефро-токсичность	Оценка жалоб на олигурию, жажду, отеки, сонливость, тошнота	Общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) ежемесячно исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня мочевины в крови, расчет клиренса креатинина, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; у пациентов группы риска (в том числе лица старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение	Тональная аудиометрия ежемесячно	Избегать совместного назначения с

		слуха на фоне лечения		диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Левофлоксацин** (Lfx), #моксифлоксацин** (Mfx), Спарфлоксацин** (Sfx)	Удлинение интервала QTc. Нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических (ЭКГ) данных (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику мониторирование электрокардиографических (ЭКГ) данных следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Контроль исследования уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция в крови ежемесячно.	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ)
	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном**

	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего (клинического) анализа крови, исследование уровня креатинина в крови и Исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганизмы
	Фото-сенсибилизация	Оценка состояния кожных покровов, выявление гиперемии и зуда открытых участков кожи	Не требуются	Исключить длительное пребывание на солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50)
	Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии	Исследование уровня глюкозы в крови не реже 1 раза в месяц, у	Коррекция нарушений при их

		(повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю	выявлении
	Нейротоксические реакции	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических симптомов – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, Исследование уровня глюкозы в крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	Коррекция дозы левофлоксацина**, спарфлоксацина** с учетом функции почек Избегать совместного применения с НПВП, теофиллином у пациентов старше 60 лет, с патологией нервной системы, судорожным синдромом в анамнезе
Пиразинамид** (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов артрита	Исследование уровня мочевой кислоты в крови не реже 1 раза в месяц, при хронической болезни почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц. Внеплановый исследование уровня мочевой кислоты в крови при появлении клинических	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета (избегать

			симптомов (артралгий, артрита)	белковых перегрузок и приема алкоголя)
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов.	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени. Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
Этамбутол** (Е)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление скотом и сужение полей зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, коррекция дозы препарата с учетом функции почек, тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
Циклосерин **	Перифериче	Оценка жалоб	Не требуются	Коррекция

(Cs), Теризидон **(Trd)	ская нейропатия	на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	При появлении клинических симптомов – исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям) в крови, прием (осмотр, консультация) врача-невролога	дозы с учетом веса и функции почек. Избегать совместного приема с #имипенемом + [циластатин]** *. #Пиридоксин ** 50-100 мг/сут для профилактики и лечения переферических нейропатий [311].
	Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента При появлении симптомов – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра	Не требуются При появлении симптомов – внеплановое исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня глюкозы в крови; по показаниям – исследование уровня этанола, метанола в моче, определение психоактивных веществ в моче	
	Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – внеплановое исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня глюкозы в крови, прием (осмотр, консультация) врача-	

			невролога, электроэнцефалография по показаниям	
	Депрессия	Оценка жалоб на подавленное настроение, астению, потерю интереса, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	Не требуются При появлении симптомов – исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) медицинского психолога, врача-психиатра.	
Аминосалициловая кислота** (PAS)	Тошнота и рвота Диарея Гастрит	Выявление жалоб на тошноту и рвоту Контроль частоты и характера стула Контроль жалоб на боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжк	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте, диарее); по показаниям – эзофагогастродуоден	Использование гранулированных форм, назначение низкой стартовой дозы с постепенным наращиванием в течение 1-2 недель, прием через 1 час после приема других препаратов, с легким перекусом, на ночь Лечение заболеваний ЖКТ

			оскопию (ЭГДС), УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 6 месяцев	

		волос, симптомов депрессии		
Протионамид** (Pto), Этионамид** (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием на ночь, с легким перекусом Лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови , исследование уровня общего билирубина в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно, в	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей,

			фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил- Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 6 месяцев	
Бедаквилин** (Bq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуется При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови,	Прием препарата во время еды, с легким перекусом или на ночь

			исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	
	Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются	
	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Оценка симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови ежемесячно.	Коррекция уровня электролитов. Избегать одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью, гипокалиемией, гипотиреозом
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу,	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови,	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени

		светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	определение активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил- Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
Линезолид** (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки	Общий (клинический) анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме препаратов с миелосупрессивным эффектом), а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	#Пиридоксин (таблетки) 50 мг/сут для профилактики и лечения гематологических токсических эффектов линезолида [39].
	Периферическая нейропатия	Выявление Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной	Не требуются При появлении клинических симптомов – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови,	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза. Рассмотреть вопрос о уменьшение дозы препарата для

		чувствительности и сухожильных рефлексов	исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога	снижения неблагоприятных реакций;
	Оптическая нейропатия	Оценка жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с целью оценки состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза; тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
	Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, непроизвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма,	Не требуются	Избегать приема продуктов с высоким содержанием тирамина, совместного приема линезолида с серотонинергическими препаратами (амитриптили

		диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)		н**, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)
	Тошнота, рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, кислотно-щелочного состояния и определение активности лактатдегидрогеназы в крови (при повторной рвоте, риск лактат-ацидоза)	
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются	Противодиарейные микроорганизмы
Деламанид**	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц	Избегать совместного назначения более, чем с двумя препаратами,

		сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Контроль уровня калия, магния и альбумина крови ежемесячно.	удлиняющими интервал QTc при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ)
	Боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по	Прием препарата во время еды

			показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).	
	Головная боль, головокружение	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, выявление нистагма, контроль артериального давления	Не требуется. При появлении симптомов – внеплановый контроль уровня альбумина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови	
	Гипокалиемия	Оценка жалоб, оценка симптомов аритмии	Исследование уровня калия в крови ежемесячно	Коррекция нарушений при их выявлении
	Гипоальбуминемия	Связана с повышенным риском продления интервала QTc	Исследование уровня альбумина в крови	Коррекция нарушений при их выявлении
#Клофазимин (Cfz)	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и> мсек по Фредерику мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр,	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ)

			консультация) врача-кардиолога. Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно.	
	Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции	Оценка жалоб	Не требуется	Избегать воздействия прямых солнечных лучей
	Боли в животе и эпигастрии, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).	Прием препарата во время еды
Претоманид**	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул,	Исследование -уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени. Гепатопротек

		боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, со второго по четвертый месяц - ежемесячно, далее – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	торы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Удлинение интервала QTc, нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) ежемесячно Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция в крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ)	Избегать совместного назначения более чем с двумя препаратми, удлиняющими интервал QTc при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ); своевременная коррекция электролитных нарушений.Избегать совместного назначения более чем с двумя препаратми,

				удлиняющими интервал QTc при мониторировании электрокардиографических данных (ЭКГ); своевременная коррекция электролитных нарушений.
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** (Трр)	Головокружение, сонливость	Оценка жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 2 месяца	
	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование	Прием препарата на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости

			уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте)	
	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°С)	Оценка жалоб, состояния кожных покровов и температуры тела	Оценка уровня эозинофилов при плановом ежемесячном контроле общего (клинического) анализа крови	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с нарушением функции печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил - Цистеинил- Глицин динатрия* 5-

				10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
#Амоксициллин + клавулановая кислота** (Amx)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови-(при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, общий (клинический)	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганиз

			анализ крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	мы
#Имипенем + [циластатин]** (Imp), #меропенем** (Mp)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови,	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний

			исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колитНе требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины *C.difficile* при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганизмы

Необходимо помнить, что:

- некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;
- если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;
- большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и

легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;

- т. к. пациенты получают комбинацию лекарственных препаратов, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;
- неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;
- во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм (приложение А3.7):

- непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам;
- уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций;
- отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

При необходимости может быть проведена консультация врача-клинического фармаколога.

Приложение А3.7

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

(Представленные мероприятия не отменяют необходимость контроля возникновения иных побочных реакций, исключения иных причин возникновения описанных состояний, а также конкретизации и/или назначения иных видов терапии в конкретной клинической ситуации в соответствии с клиническими рекомендациями по данным состояниям.

Назначение указанных медицинских вмешательств, в том числе, лекарственной терапии, проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и иными нормативными правовыми документами в сфере здравоохранения, действующими на территории Российской Федерации)

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин**, изониазид**, левофлоксацин** #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**,	1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать судороги; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-невролога; 3. Симптоматическая терапия; 4. Возобновить прием препаратов по

	линезолид**, #имипенем+[цилластатин]**	ступенчатой схеме (один за другим) с коррекцией дозы. 5. Не возобновлять прием наиболее вероятного виновника судорог (циклосерина**), если это не повредит лечению
Периферическая нейропатия	Циклосерин**, линезолид**, изониазид**, стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, этионамид**, протионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**	1. Прием (осмотр, консультация) врача-невролога; 2. Симптоматическая терапия; 3. При неэффективности перечисленных мероприятий снизить дозу соответствующего препарата, при сохранении/нарастании симптомов – отменить его; после купирования симптомов возможно повторное назначение в сниженной дозе (кроме линезолида**); 4. При появлении любых симптомов полинейропатии на фоне приема линезолида** – отменить препарат; при легких симптомах после их исчезновения возможно возобновление приема в сниженной дозе (300 мг/сут), в остальных случаях линезолид** не возобновляют
Головная боль, сонливость	Циклосерин**, изониазид**, бедаквилин**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, деламанид**	1.Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); 2.Назначить НПВП (при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); 3.При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Гипертермия	Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1.НПВП (при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); 2. При отсутствии эффекта в течение первых суток – отмена препарата; 3. Через несколько дней после нормализации температуры – возможна попытка возобновления приема, с окончательной отменой при рецидиве гипертермии
Снижение слуха	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	1. Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; 2. Симптоматическая терапия; 3.Проведение тональной аудиометрии; 4. При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на

		двух смежных частотах при тональной аудиометрии, ощущение преходящего шума/ заложенности в ушах) заменить #амикацин**, канамицин**, стрептомицин** на капреомицин** (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 5. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибулотоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, циклосерин**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, изониазид**, этионамид**, линезолид**, деламанид**	1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата (#амикацин**, канамицин**, стрептомицин**, капреомицин**) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 2. Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; 3. Симптоматическая терапия; 4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Циклосерин**, изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, этионамид**, протионамид**	1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Начать лечение психоза по рекомендации врача-психиатра (с возможным продолжением на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии); 4. Возобновить прием препаратов под тщательным наблюдением (по одному); при отсутствии альтернативы возможно возобновление циклосерина** в сниженной дозе; 5. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	Циклосерин**, теризидон**, изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, Этионамид**, протионамид**,	1.. Провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня креатинина в крови; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Групповая или индивидуальная психотерапия, антидепрессивная терапия; 4. Рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата – виновника депрессии; 5. При сохранении/нарастании симптомов

		депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат (-ы) – виновник (-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	1. При повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при исследовании уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови назначить прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.
Тошнота и рвота	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**, бедаквилин**, #амоксициллин + клавулановая кислота**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, деламанид**	1. Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и рвоты; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Перейти на парентеральный путь введения препарата или изменить режим приема: принимать на ночь (вместе с производными бензодиазепина), либо дробно в течение дня, с легким перекусом; 4. Провести симптоматическую терапию для купирования тошноты, рвоты; 5. Снизить дозу препарата; 6. При неэффективности всех мероприятий, при рвоте 6 раз в сутки и более, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, боли в животе с повышением панкреатических ферментов – отменить препарат
Острый гастрит	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**	1. Назначить противотуберкулезные препараты парентерально (при наличии парентеральных форм); 2. Пероральный прием препаратов – после легкого перекуса, с разделением дозы на 2-3 приема или приемом на ночь; 3. Щадящая диета, терапия блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса и/или антацидами (с интервалом 2 ч до или 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов); 3. Снизить дозу соответствующего препарата; 4. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат

Диарея	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, #амоксициллин+клавулановая кислота**, линезолид**, карбапенемы	1. Рекомендовать щадящую диету с учетом тяжести диареи. По возможности перейти на парентеральный путь введения препарата; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3.Симптоматическая терапия диареи; 4. Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (Clostridium difficile) (по возможности); 5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile). Внеплановый контроль общего (клинического) анализа крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови; 6. Отмена препарата при наличии «симптомов тревоги» (лихорадки, лейкоцитоза, крови в стуле), при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении *Cl.difficile*-ассоциированного колита
Гепатит	Пиразинамид**, изониазид**, этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота** тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, претоманид**	1. При повышении уровня трансаминаз ≥ 3N в сочетании с повышением общего билирубина ≥2N и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз ≥5N прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения; 2. Исключить другие вероятные причины гепатита; 3.Базисная терапия (дезинтоксикационная, симптоматическая, гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин** с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога); 4. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия**; 5. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикоидов, применения эфферентных методов; 6. При развитии желтухи, симптомах

		нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности; 7. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием препаратов для лечения туберкулеза, кроме пиразинамида** (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени. При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз
Нефротоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	1. Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), исследование уровня креатинина в моче (расчетные методы) и исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня креатинина в крови. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов; 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений; 2. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2-3 раза в неделю в дозе 12-15 мг/кг) после восстановления/стабилизации функции почек; 4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина; 5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, деламанид**	1. Исследование уровня калия в крови; 2. При выявлении гипокалиемии исследование уровня общего магния в сыворотке крови и исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови, выполнить мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ);

		3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости; 4. Назначить диету, обогащенную калием; 5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях – парентеральное введение препаратов); 6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (<2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон** 25-~~50~~100 мг/сут; 7. При удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, бедаквилина** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc; 8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат
Нарушение функции зрения	Этамбутол**, линезолид**, протионамид**, этионамид**, изониазид**, стрептомицин**	1. Немедленно отменить этамбутол**, линезолид** при любом снижении зрительной функции во время лечения; 2. Прием (осмотр, консультация врача-офтальмолога) первичный; 3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат
Артралгия	Пиразинамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, бедаквилин**, аминосалициловая кислота**	1. Исследование уровня мочевой кислоты в крови и исследование уровня креатинина в крови; 2.Сипмтоматическая терапия артралгии; 3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида** (прием через день). 4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид**; при наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, исключить нагрузку на поврежденное сухожилие
Удлинение интервала QTc	Бедаквилин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**,	1.Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (К, Са, Mg), провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови;

	спарфлоксацин**, деламанид**, претоманид, #клофазимин	2.Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме препаратов для лечения туберкулеза); 3.#Моксифлоксацин** или спарфлоксацин** заменить на левофлоксацин**; 4. Проводить мониторирование электрокардиографических данных контроль (ЭКГ) не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала; 5.При удлинении интервала QTc от 500 и более мс по Фредерику, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательное мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ); после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление Bdq под контролем мониторирования электрокардиографических данных (ЭКГ). 6. Представление на врачебную комиссию для назначения индивидуализированной схемы химиотерапии.
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромпоцитопения и др.)	Линезолид**, Рифабутин**, изониазид**	1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении; 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более $50x10^9$/л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0x10^9$/л, нейтрофилы более $1,0x10^9$/л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови; 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее $50x10^9$/л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0x10^9$/л, нейтрофилов менее $1,0x10^9$/л; 4. Коррекция цитопении; 5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего (клинического) анализа крови; 6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов
Аллергическая реакция	Любой	1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена

		вызвавшего их препарата; 2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь > 30% поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови ≥20%, лихорадка 38^0 С и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенситизации; 3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь без признаков эксфолиации и вовлечения слизистых оболочек, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20%) рассмотреть продолжение приема препарата на фоне десенсибилизирующей терапии, в том числе местно при зуде и кожных поражениях; при прогрессировании симптомов отменить препарат. Возможна попытка десенситизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем врача-аллерголога); 4. Исключить воздействие других аллергенов

Патогенетическое лечение

Патогенетическая терапия пациентов с туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств, воздействующих на состояние различных систем организма больного туберкулезом. В зависимости от того, на каком этапе лечения назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на коррекцию нарушений, обусловленных специфическим процессом, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса. При назначении патогенетического лечения следует помнить, что она:

• назначается только вместе с химиотерапией, индивидуальна, поэтому необходимо учесть особенности макроорганизма, что требует иногда проведения дополнительных лабораторных.

Приложение А3.8

Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза

МНН	Разовая, суточная доза	Курсовой прием	Показания
Интерферон гамма человеческий рекомбинантный **	П/к, в/м: 500 тыс. МЕ-1 р/с ежедневно или через день.	Курс лечения – 1-3 месяца. Возможно повторить через 1-2 месяца.	В интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений, заживление деструкций при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением аутоиммунных заболеваний.
Преднизолон**	Внутрь: начальная доза 20–30 мг/сут. В течение 5-7 дней. Лечение прекращают медленно, постепенно снижая дозу по 5 мг в течение каждые 7-10 дней.	Курс лечения зависит от исходной дозы и длительности применения каждой дозы.	Независимо от клинической формы заболевания и сопутствующей патологии в интенсивную фазу после двух недель приема противотуберкулезных препаратов соответствующего режима при: - тяжелом течении туберкулезного процесса; - выраженном интоксикационном синдроме; -преобладании экссудативного воспаления; - наличии плеврита, перикардита, асцита и их сочетании (полисерозита); - туберкулезе ЦНС, милиарном туберкулезе, - сочетании указанных состояний.
Тауpактант**	Ингаляции: 25 мг-1 р/с, первые 2 недель по 5 р/нед, затем 6 недель-3 р/нед.	Курс-8 недель (28 ингаляций)	Распространенный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких независимо от лекарственной чувствительности МБТ, с формированием крупных (более 4 см) и/или множественных (более 2-х) деструкций, казеозной пневмонии.

#Глутамил-Цистеинил Глицин динатрия**	В/м: 60 мг 1 раз/с 10 дней е/дн, затем 60 мг - 1 р/с через день – 20 дней.	Курс 20 инъекций, возможен повторный курс ч/з 1-6 мес.	В интенсивную фазу как адъювант противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда, в т.ч. при изониазид**-устойчивом и МЛУ-туберкулезе, а также при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты.
#Натрия тиосульфат ** [196]	В/в: 10 мл 30% раствора	Курс 30 инъекций, возможен повторный курс на фазе продолжения	В интенсивную фазу лечения с как антиоксидат при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты. У беременных применяется с осторожностью.

Приложение А3.9

Лекарственные препараты, используемые для симптоматической терапии

N п. п	Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН ЛП	Форма выпуска	Дозы разовые и суточные доза	Показания
1	A09AA	ферментные препараты	Панкреатин **	капсулы кишечнорастворимые 150 мг (10000 ЕД) 300 мг (25000 ЕД) 400 мг (40000 ЕД) таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	Дозу подбирают с учетом индивидуальных особенностей организма, зависит от степени недостаточности пищеварения, в среднем с основным приемом пищи требуется от	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при нарушении ферментной (экзокринной) функции поджелудочной железы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся

				10000 ЕД, 20000 ЕД	25000-80000 ЕД липазы. Средняя разовая доза 20000 ЕД-40000 ЕД. Максим. суточная доза от 15000-20000 ЕД липазы/кг массы тела	нарушением пищеварения.
2	A11H	Другие витаминные препараты	Пиридоксин**	Пиридоксин** раствор для инъекций 50 мг/мл-1, 2 мл Пиридоксин таблетки 10 мг;	При лечении туберкулеза Гидразидами (изониазидом) на 1 г введенного препарата необходимо назначать 100 мг пиридоксина** (для предупреждения нарушений фнкций центральной нервной системы). При лечении нейротоксичности, вызываемой Гиразиды и ее производными – внутривенно 500 – 700 мг/сут раствора препарата	Всем больным туберкулезом для профилактики и лечения гипо- и авитаминоз В6, нейротоксичности изониазида и других производных гидразида изоникотиновой кислоты. В составе комплексной терапии: в неврологии: паркинсонизм, параличи центрального или периферического происхождени, радикулит, невралгия, невриты.
3	A11DA	витамин B1	Тиамин**	раствор для внутримышечного введения	Разовая доза 25-50 мг	Всем больным туберкулезом на фоне

				50 мг/мл (ампулы) 1, 2 мл	Максимальная суточная доза 50 мг	химиотерапии туберкулеза при дефиците витаминов группы В, наличии периферической моно- и полинейропатии.
4	A16AA	аминокислоты и их производные	Адеметионин**	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 400 мг (флаконы) 760 мг/в комплекте с растворителем; таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 400 мг; таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 500 мг;	Разовая доза - 400 мг Максимальная суточная доза 800 мг Разовая доза-400 Максимальная суточная доза 1600 мг Разовая доза-500 Максимальная суточная доза 1500 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии токсического поражения печени, включая вирусные и лекарственные, циррозы.
5	A05AA	препараты желчных кислот	Урсодезоксихолевая кислота**	капсулы 250 мг; суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл (флаконы); таблетки 250 мг, 500 мг	Суточная доза 10–15 мг/кг в 2–3 приема. Длительность лечения — 6–12 месяцев и более.	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии хронического гепатита различного генеза

6	A05BA	препараты для лечения заболеваний печени	Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды**	капсулы 35+65 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг + 500 мг (флаконы) 2,5 г; раствор для внутривенного введения 200 мг + 500 мг (флаконы) 2,5 г	Рекомендуемый режим дозирования - по 2 капсулы 3 раза в сутки. Длительность применения может составлять до 6 месяцев, в среднем - 3 месяца	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии токсического, в том числе лекарственного, поражения печени, вирусных гепатитов и цирроза печени.
7			Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота **	раствор для инфузий 400.0 мл	Разовая доза 400 мл Максимальная суточная доза 800 мл	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии синдрома внутрипечёночного холестаза, при хронических диффузных заболеваниях печени и других нарушений функции печени вследствие острого или хронического её повреждения
8	A02BC	ингибиторы протонного насоса	Омепразол**	капсулы 10, 20, 40 мг; таблетки, 10 мг, 20 мг; лиофилизат для приготовлени	При обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки рекомендуется принимать препарат по	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения: -

				я раствора для внутривенного введения 20 мг, 40 мг;	20 мг 1 раз в сутки - две недели, при необходимости возможно увеличение курса терапии еще на 2 недели. Пациентам с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, резистентной к лечению, обычно назначают препарат 40 мг 1 раз в сутки, в течение 4-х недель. Для профилактики рецидивов пациентам с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки - 20 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости дозу можно увеличить до 40 мг 1 раз в сутки.	при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни; - для заживления пептических язв, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП); - для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска перорально: - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (лечение и профилактика); - НПВП – ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (лечение и профилактика); - эрадикация Helicobacter pylori при язвенной

						болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии); - рефлюкс-эзофагит; - симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); - диспепсия, связанная с повышенной кислотностью;
9	A02BA	блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	Фамотидин**	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 40 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг флаконы в комплекте с растворителем натрия хлорида** 0.9% 5 мл; концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг/мл (ампулы) 2 мл	Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза 40 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвы желудка
10	A03AD	папаверин и его производные	Дротаверин**	раствор для внутривенного и внутримышечного введения	Разовая доза 40-80 мг Максимальная суточная доза 240 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии

				20 мг/мл (ампулы) 1, 2, 4, 5 мл; раствор для инъекций 20 мг/мл (ампулы) 2,4 мл; таблетки 20 мг,40 мг, 80 мг;		спазма гладкой мускулатуры на фоте терапии
11	A06AD	осмотические слабительные средства;	Лактулоза**	сироп, 667 мг/мл (банки, флаконы) 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 90, 100, 150, 200, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мл	Разовая доза 15-45 мл Максимальная суточная доза 180 мл	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии запоров
12	A07BC	другие кишечные адсорбенты	Смектит диоктаэдрический	смектит диоктаэдрический паста для приема внутрь 3 г (пакетики) 10.27 г; смектит диоктаэдрический** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 3 г (пакетики) 3.76 г	Разовая доза 3,0 г Максимальная суточная 9,0	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при острой и хронической функциональной диарее
13	A07DA	препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта	Лоперамид**	капсулы 2 мг; таблетки 2 мг	Разовая доза 4 мг Максимальная суточная доза 12 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при острой и хронической диарее различного генеза

14	A03FA	стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта	Метоклопрамид**	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл (ампулы) 2 мл; таблетки, 10 мг	Разовая доза 10 мг Максимальная суточная доза 30 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при тошноте и рвоте
15	A04AA	блокаторы серотониновых 5НТ3-рецепторов	Ондансетрон**	таблетки 4 мг, 8 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл (ампулы) 2, 4 мл	Разовая доза 8-16-24 мг Максимальная суточная доза 24 мг	Всем больным туберкулезом в на фоне химиотерапии туберкулеза при послеоперационных тошноте и рвоте
16	A12CX	другие минеральные вещества	Калия и магния аспарагинат**	таблетки, 175 мг + 175 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 316 мг+280 мг; концентрат для приготовления раствора для инфузий, 45.2 мг/мл+40 мг/мл (ампулы) 10 мл; раствор для инфузий (бутылки) 250, 500 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий	Разовая доза 1-2 таблетки Максимальная суточная доза 6 таблеток; Разовая доза 10-20 мл Максимальная суточная доза 40 мл;	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии дефицита калия и магния при нарушениях ритма сердца

				(ампулы) 5, 10 мл		
Лекарственные препараты, влияющие на кровь и систему кроветворения						
17	B05AA	кровезаменители и препараты плазмы крови	Альбумин человека**	раствор для инфузий, 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл,250 мг/мл	Индивидуально	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при дефиците альбумина крови
18	B01AB	группа гепарина	Гепарин натрия	гепарин натрия гель для наружного применения, 1000 МЕ/г (тубы) 30, 50, 100 г; гепарин натрия** раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл (ампулы) 1, 2, 5 мл; (флаконы) 5 мл	Разовая доза от 5000ЕД Максимальная суточная доза 48 000ЕД	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии подкожных гематом, локализованных инфильтратов и отеков мягких тканей. Для лечения острых коагулопатий потребления в послеоперационном периоде на фоне химиотерапии туберкулеза.
19			Эноксапарин натрия**	раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ/0.2 мл, 3000 анти-Ха МЕ/0.3 мл, 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл, 5000 анти-Ха МЕ/0.5 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0.6 мл, 7000 анти-Ха МЕ/0.7 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0.8 мл, 10000 анти-Ха МЕ/1.0 мл	Разовая доза 40 мг Максимальная суточная доза 1мг/кг -2 раза в сутки или 1,5 мг/кг -1 раз в сутки	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза для профилактики венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах

				(ампулы) 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1 мл		
20	B02AA	аминокислоты	Транексамовая кислота**	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг; раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы)	Стандартная доза составляет 15-25 мг/кг массы тела, в среднем 1000-1500 мг 2-3 раза в сутки	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при возникновении носового кровотечения, аномального маточного кровотечения
21	B03BA	витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги)	Цианокобаламин**	таблетки 1 мг; раствор для инъекций, 0.2 мг/мл, 0.5 мг/мл (ампулы) 1 мл	Разовая доза от 100-500 мкг Максимальная суточная доза 500 мкг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при возникновении хронической анемии, протекающей с дефицитом витамина B12
22	B03AB	пероральные препараты трехвалентного железа	Железа (III) гидроксид полимальтозат	железа (III) гидроксид полимальтозат** капли для приема внутрь 50 мг/1мл; железа (III) гидроксид полимальтозат**сироп 50 мг/5 мл железа (III) гидроксид полимальтозат**таблетки жевательные 100 мг; железа (III) гидроксид	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза для приема внутрь 300 мг Максимальная суточная доза для парентерального введения 200 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при возникновении необходимости лечения железодефицитной анемии

				полимальтозат раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл		
23	B03AC	парентеральные препараты трехвалентного железа	Железа (III) гидроксида сахарозный комплекс** [380]	Внутривенно в дозе 100 мг (5 мл) 2 раза в неделю и в день операции.	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза 200 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при необходимости быстрого восполнения железа в послеоперационом периоде
24			Железа карбоксимальто-зат**	Раствор для в/в введения 50 мг/мл 2, 10 мл	Разовая доза 15 мг железа/кг массы тела (в/в струйная инфузия) или 20 мг железа/кг массы тела (в/в инфузия) Максимальная доза 1000 мг в неделю	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при возникновении необходимости лечения дефицита железа, железодефицитной анемии
25	B05XA	растворы электролитов	Калия хлорид**	концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл (ампулы) 5,10 мл; раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 75 мг/мл (флаконы) 100, 200 мл	Разовая доза 1-1.5-2-2.5 мг Максимальная суточная доза 12.0 г	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии гипокалиемии
26	C03CA	сульфонамиды	Фуросемид**	раствор для внутривенного и	Начальная разовая доза 20-40 мг	Всем больным туберкулезом на фоне

				внутримышечного введения 10 мг/мл (ампулы) 2 мл; таблетки 40 мг	Максимальная суточная доза 1500 мг	химиотерапии туберкулеза при развитии отечного синдрома при острой и хронической сердечной недостаточности, при осрой и хронической почечной недостаточности
27	C03DA	антагонист альдостерона	Спиронолактон**	капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг; таблетки 25 мг	Разовая доза от 25 мг Максимальная суточная доза 400 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии гипокалиемии, при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени при наличии асцита и/или отеков.
28	C01BB	антиаритмические препараты	Лидокаин**	раствор для инъекций 20 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы) 2, 2,5, 10 мл; спрей для местного и наружного применения дозированный 4,6 мг/доза (флакон) 340 доз (20 г), 650 доз –(38 г); пластырь, 700 мг (саше)	Разовая доза 5 мг/кг массы тела (исключение спинальная анальгезия). Максимальная суточная доза 300 мг Разовая доза -1 нажатие (4,6 мг), Максимальная суточная доза-40 нажатий при массе тела 70 кг.	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза, сопровождающейся местно и региональной анестезией, проводниковой анестезией при малых и больших хирургических вмешательствах

29	M01AB	производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак**	таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг; раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл (ампулы) 3 мл	Разовая доза 75 мг Максимальная суточная доза 150 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии посттравматических и послеоперационного болевого синдрома, сопровождающимся воспалением
30	M01AE	производные пропионовой кислоты	Ибупрофен**	таблетки 200 мг, 400 мг, 800 мг;	Разовая доза 200-400 мг Максимальная суточная доза 1200 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при наличии болей, воспаления и повышенной температуры тела
31			Кетопрофен**	таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг; капсулы 25 мг; раствор для внутримышечноговнутривенного введения 25 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл (ампулы) 2 мл	Разовая доза 25-50-100-150 мг Максимальная суточная доза 200 мг	Всем больным туберкулезом в комплексной химиотерапии, сопровождающейся развитием посттравматического и послеоперационного болевого синдрома, подагры
32	M03BX	другие миорелаксанты центрального действия	Баклофен**	таблетки 10 мг, 25 мг	Разовая начальная доза 5 мг Максимальная суточная доза 100 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии менингита, черепно-мозговой травме

			Тизанидин**	таблетки 2 мг, 4 мг	Разовая доза 2-4 мг, Максимальная суточная доза 36 мг	Всем больным на фоне химиотерапии туберкулеза при болезненных мышечным спазмах (после хирургических вмешательств)
33	M04AA	ингибиторы образования мочевой кислоты	Аллопуринол**	таблетки 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг	Разовая доза 100 мг Максимальная суточная доза 900 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии гиперурикремии, при лечении рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией
34	N02BE	анилиды	Парацетамол**	таблетки 500 мг; раствор для инфузий 10 мг/мл (флаконы) 100 мл	Разовая доза 500 мг-1000 мг Максимальная суточная доза 4000 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при состояниях, сопровождающимися повышением температуры тела
35	N06AA	неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	Амитриптилин**	таблетки 25 мг раствор для внутримышечного и внутривенного введения,10 мг/мл (ампулы), 2 мл	Разовая доза 25 мг Максимальная суточная доза 300 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии эндогенной депрессии и других депрессивных расстройств
36	N06BX	другие психостимуляторы и	Агомелатин**	таблетки 25 мг	Разовая доза 25 мг	Всем больным туберкулезом на фоне

		ноотропные препараты			Максимальная суточная доза 50 мг	химиотерапии туберкулеза при наличии большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства
37	N06BX	другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Глицин**	таблетки 100 мг, 250 мг	Разовая доза 100 мг-125 мг Максимальная суточная доза 300 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при наличии стрессовых состояний, снижением умственной работоспособности, различными функциональными и органическими заболеваниями нервной системы (при наличии повышенной возбудимости, эмоциональной нестабильности, снижением умственной работоспособности и нарушением сна, неврозов, неврозоподобные состояний, вегетососудистых дистоний).
38	R03AC	селективные бета 2-адреномиметики	Сальбутамол**	аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза 200 доз (12 мл)	Разовая доза 100 мкг- 200 мкг Максимальная суточная доза 800 мкг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при купировании симптомов бронхиальной

						астмы; предотвращения приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена).
39			Формотерол**	аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг/доза (баллоны) 100, 120 доз	Разовая доза 12 мкг Максимальная суточная доза 48 мкг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при купировании симптомов бронхиальной астмы; для предотвращения приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена), профилактики и лечения нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
40	R05CB	муколитические препараты	Амброксол**	таблетки 30,60 мг, 75 мг; раствор для внутривенного введения 15 мг/2 мл (ампулы); раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл (флаконы-капельницы) 40,100 мл	Разовая доза 30 мг-60 мг-75 мг Максимальная суточная доза 90 мг Разовая доза 15 мг Максимальная суточная доза 45 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при острых и хронических бронхитах, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатической болезнью

41	R03DA	ксантины	Аминофиллин**	таблетки 150 мг раствор для внутривенного введения 24 мг/мл (ампулы) 5, 10 мл	Разовая высшая доза 0.25 г Суточная высшая доза 0.5 г	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии бронхообструктивного синдрома, при бронхиальной астме, бронхите, эмфиземе легких.
42	R06AC	замещенные этилендиамины	Хлоропирамин**	таблетки 25 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/мл (ампулы) 1 мл	Разовая доза 25 мг Максимальная суточная доза 100 мг Разовая доза 20-40 мг Максимальная суточная доза не должная превышать 2 мг/кг массы тела	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии туберкулеза при развитии крапивницы, аллергического конъюктивита, контактного дерматита, кожного зуда, лекарственной аллергии
43	R06AE	производные пиперазина	Цетиризин**	таблетки 10 мг	Разовая, максимальная суточная доза 10 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии тубекулеза при развитии аллергического ринита и аллергического конъюнктивита
44	R06AX	другие антигистаминные средства системного действия	Лоратадин**	таблетки 10 мг	Разовая, максимальная суточная доза 10 мг	Всем больным туберкулезом на фоне химиотерапии тубекулеза при развитии аллергического ринита и аллергического конъюнктивита
45	L03AX	другие иммуностимуляторы	Глутамил-Цистеинил-	В/м: 60 мг 1 раз/сут 10 дней	Разовая, максимальная суточная доза	Всем больным туберкулезом в составе

			Глицин динатрия**	ежедневно, затем 60 мг -1 р/с через день – 20 дней.	60 мг.-Курс 20 инъекций, возможен повторный курс ч/з 1-6 мес.	комплексной противотуберкулезной терапии тяжелых распространенных форм туберкулеза всех локализаций, при наличии лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза, для профилактики обострений хронического гепатита у больных туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии, для лечения токсических осложнений противотуберкулезной терапии.

Хирургическое лечение

Основным видом операций по поводу туберкулеза являются резекции легких различного объема, что определяется протяженностью основного поражения и обсеменения легочной ткани. Резекции легких большого объема (доля + сегмент), особенно проведенные на фоне продолжающегося бактериовыделения, могут дополняться одномоментной или отсроченной торакопластикой с целью уменьшения риска послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза. Проведение торакопластики показано также при резекциях легких меньшего объема, в случаях обсеменения оставшихся сегментов оперированного легкого.

Перед операцией необходимо исключить специфическое поражение крупных бронхов, а при его наличии отложить резекционные методы лечения до стихания активности специфического процесса в крупных бронхах.

Лечение плеврита (эмпиемы) туберкулезной этиологии начинается с проведения пункций плевральной полости до полного удаления экссудата. При отсутствии эффекта от пункционного лечения в течение 14 суток производится дренирование плевральной полости. Продолжающееся накопление экссудата через 60 суток после дренирования на фоне проводимой специфической терапии представляет показания к хирургическому лечению – видеоторакоскопической плеврэктомии или открытой плеврэктомии [315, 316]. В случаях, когда туберкулезная эмпиема осложняет диссеминированный, инфильтративный туберкулез, казеозную пневмонию или фиброзно-кавернозный туберкулез проведение плеврэктомии производится в более поздние сроки (после рассасывания или существенного уменьшения инфильтративных изменений, прекращения бактериовыделения – как правило, через 4-6 месяцев от начала лечения). При развитии эмпиемы плевры с бронхиальным свищом выполняют дренирование плевральной полости в сочетании с эКББ [308,381]

При фиброзно-кавернозном туберкулезе с тотальным необратимым поражением легкого, осложненным эмпиемой плевры с бронхиальным свищом, первым этапом хирургического лечения производится окклюзия главного бронха пораженного легкого через трансстернальный доступ. Вторым этапом выполняется пневмонэктомия через 1,5-2 месяца [312, 313, 317].

Торакопластика, операция экстраплеврального пневмолиза и экстраплевральной пломбировки применяются как самостоятельные операции в случаях значительного двустороннего деструктивного поражения (как правило, верхнедолевого), когда резекция легких нецелесообразна или невозможна из-за низких функциональных резервов. Наилучшие результаты этих операций обеспечиваются после достижения стабилизации туберкулезного процесса. Вместе с тем, они могут выполняться и при прогрессировании туберкулеза в качестве меры по стабилизации процесса, если других перспектив для закрытия полостей нет. Эффективность операции торакопластики существенно возрастает при ее дополнении эндоскопическая клапанной бронхоблокацией [318].

Хирургическая верификация урогенитального туберкулеза может проводиться различными методами в зависимости от локализации:

- биопсия (мультифокальная) простаты трансперинеальная пункционная под контролем ультразвукового исследования
- биопсия предстательной железы
- биопсия мочевого пузыря;
- уретероскопия;
- пункция и аспирация из кисты почки или почечной лоханки под контролем ультразвукового исследования;
- резекционные методики (предпочтительно лапароскопия);
- лапароскопическая нефрэктомия по показаниям;
- лапароскопия, биопсия почки;
- раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала;
- лапароскопия диагностическая;
- гистероскопия с выполнением комплекса исследований для диагностики злокачественных новообразований эндометрия

Хирургическое лечение 3, 4 стадии нефротуберкулеза (деструктивные формы) проводится с использованием люмбоскопического (предпочтительно), лапароскопического доступа (при отсутствии противопоказаний).

При хирургическом лечении туберкулезного эпидидимоорхита нецелесообразно использовать паллиативные методики – вскрытие и дренирование абсцесса; необходимо изменить объем хирургического лечения в пользу радикальности операции — эпидидимэктомия, орхэктомия.

Хирургическое лечение туберкулеза женских половых органов проводится на фоне специфической терапии до и после операции.

Показаниями к операции является:

- резистентность к специфической противотуберкулезной терапии или ее непереносимость;
- объемные образования придатков матки (казеома, пиосальпинкс, пиовар) часто не позволяющие исключить опухолевое поражение яичников и маточных труб;
- наличие свищей;
- последствия туберкулеза женских половых органов (трубное бесплодие, выраженный спаечный процесс малого таза, стойкий болевой синдром);

- сочетание туберкулеза гениталий с опухолями матки, яичников.

Показания к хирургическому лечению отдельных форм туберкулез костей и суставов:

- туберкулезный спондилит: абсцессы, деструкция и секвестры позвонков, нестабильность позвоночника, болевой синдром, неврологические нарушения, свищи, деформация позвоночного столба.
- туберкулезный коксит, туберкулезный гонит: абсцесс, ограничения движения в суставе, деструкция головки бедренной кости и вертлужной впадины, свищи, контрактура и анкилоз сустава, болевой синдром.
- туберкулез прочих костей: болевой синдром, абсцесс, деструкция костей, свищи, контрактура и анкилоз сустава.

Виды операций при:

- туберкулезном спондилите: абсцессотомия, некрсеквестрэктомия, фистуллоэктомия, декомпрессия спинного мозга, спондилодез (в том числе с использованием коллагеновой биорезорбируемой мембраны) [319];
- туберкулезе суставов: некрсеквестрэктомия, артротомия, артродез сустава. Установка артикулирующего спейсера, эндопротезирование сустава.
- туберкулезе прочих костей: остеотомия при туберкулезе трубчатых костей, некрсеквестрэктомия, абсцессотомия костей, костная пластика, пластика полостей миофасциальным лоскутом и местными тканями, остеосинтез при патологических переломах костей, коррегирующая остеотомия, удлинение и/или укорочение костей, закрытие мягкотканных дефектов.

При активном туберкулезе костей и суставов производятся дренирующие и санационные операции с одновременным проведением курса химиотерапии в соответствии со спектром ЛУ МБТ. Развитие нарастающей неврологической симптоматики при туберкулезном спондилите представляет показания к срочным оперативным вмешательствам целью которых является декомпрессия спинного мозга и восстановление опорной функции позвоночника.

Реконструктивно-восстановительные операции, операции по эндопротезированию суставов должны выполняться на фоне стабилизации туберкулезного процесса не ранее, чем через 2 месяца после санационных операций и начала курса химиотерапии.

Операции по поводу последствий туберкулеза костей и суставов не требуют предварительного курса химиотерапии.

У больных генерализованным туберкулезом с поражением легких решение о сроке проведения операции по поводу туберкулеза костей и суставов принимается индивидуально, в зависимости от динамики легочного процесса, рассасывания инфильтративных изменений, закрытия полостей деструкции и прекращения бактериовыделения и, как правило, не ранее 4 месяцев от начала лечения у больных лекарственно чувствительным туберкулезом и 6 месяцев у больных туберкулезом с МЛУ МБТ. В ряде случаев (при развитии нарастающей неврологической симптоматики) при генерализованном туберкулезе хирургическое лечение производится в более ранние сроки.

Диагностика и хирургическое лечение туберкулеза костей и суставов у больных с ВИЧ-инфекцией должна проводиться по общим принципам и показаниям. Оптимальным является проведение хирургического лечения на фоне АРТ, подавленной вирусной нагрузки и более 100 CD4+ лимфоцитов в 1 мкл.

Пациентам с подозрением на абдоминальный туберкулез показано:

- бактериологическое исследование кала на МБТ (микробиологическое (культуральное) исследование кала на плотных и жидких питательных средах на микобактерии (Mycobacterium spp.) с определением лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам);
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);
- эзофагогастродуоденоскопия (с биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии);
- колоноскопия (с биопсией прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий);
- спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией.

При отсутствии верифицированного бактериологическими и молекулярно-биологических методами диагноза и сохраняющемся подозрении на туберкулез органов брюшной полости показана диагностическая лапароскопия с биопсией внутрибрюшных лимфатических узлов, сальника, брюшины с последующим гистологическим исследованием. Взятый при лапароскопии материал в обязательном порядке должен быть

подвергнут молекулярно-биологическому и микробиологическому (культуральному) исследованию (посев на жидкие питательные среды, посев на плотные питательные среды с определением ЛУ МБТ).

Абдоминальный туберкулез, осложненный перфорацией кишки (желудка) с развитием перитонита, острой кишечной непроходимостью, формированием абсцессов брыжейки, межпетельных абсцессов, а также инфильтративно-язвенное поражение кишечника являются абсолютными показаниями к экстренному хирургическому лечению.

При проведении операций по поводу кишечной непроходимости отдается предпочтение наложению межкишечных анастомозов.

Асцит-перитонит является формой специфического поражения брюшины, которая должна лечиться консервативно.

При выявлении у пациентов периферической лимфаденопатии и подозрении на туберкулез периферических лимфатических узлов показано выполнение ультразвукового исследования лимфатических узлов (одна анатомическая зона) с последующей биопсией и гистологической верификацией. Материал лимфатического узла должен также подвергаться молекулярно-биологическим, микробиологическим (культуральным) методам исследования для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда.

Пункционная биопсия периферических лимфатических узлов малоинформативна при сохраненной ультразвуковой структуре. При выявлении жидкостного компонента в структуре лимфатического узла возможно проведение биопсии лимфатического узла с последующим проведением молекулярно-биологического, микробиологического (культурального) и микроскопического методов исследований. Получение гноя при пункционной биопсии представляет показания к хирургическому лечению в объеме вскрытия и дренирования аденофлегмоны с последующими ежедневными перевязками. Длительность заживления ран в таких случаях определяется общим состоянием пациента, спектром ЛУ МБТ и может достигать 3-4 месяцев. Прекращение бактериовыделения из раны является основанием для наложения вторичных швов.

Диагностика и хирургическое лечение абдоминального туберкулеза и туберкулеза периферических лимфатических узлов у больных с ВИЧ- инфекцией проводится по общим для больных лимфо-абдоминальным туберкулезом показаниям. Оптимальным является

плановое хирургическое лечение на фоне АРВТ и подавленной вирусной нагрузки при уровне CD4+ лимфоцитов более 100 клеток в 1 мкл. Экстренные хирургические вмешательства у больных лимфо-абдоминальным туберкулезом производятся без учёта АРТ, CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Лечение туберкулеза в особых ситуациях

Туберкулез и беременность

Диагностика туберкулеза в период беременности проводится в соответствии с общими принципами диагностики этого заболевания.

Лабораторная этиологическая диагностика туберкулеза при беременности выполняется в соответствии со стандартным алгоритмом, а лучевое исследование при наличии веских аргументов в пользу туберкулеза проводится на любом сроке беременности с обязательным экранированием области таза. Иммунологические методы не имеют самостоятельного значения для диагностики туберкулеза в период беременности, в том числе у женщин, инфицированных ВИЧ, поскольку не обладают достаточной информативностью. Вместе с тем они могут быть использованы в клинической практике вследствие определенных ограничений по применению некоторых инструментальных диагностических методов в период беременности.

Беременные с установленным диагнозом туберкулеза должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением врача-акушера–гинеколога, а для женщин с положительным ВИЧ-статусом необходимо наблюдение врача-инфекциониста. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового врача-фтизиатра. Тактика ведения беременности обсуждается врачом-акушером–гинекологом совместно с врачом-фтизиатром и (при необходимости) врачом-инфекционистом.

Лечение туберкулеза в период беременности и послеродовом периоде основывается на общих принципах и проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза любой локализации, более того, отсутствие адекватной противотуберкулезной терапии способно ухудшить прогноз для матери и ребенка

Помимо высокого риска угрозы прерывания беременности в I триместре у пациентки с туберкулезом назначение противотуберкулезных препаратов является

неблагоприятным для плода, при ограниченных формах туберкулеза без распада и бактериовыделения начало противотуберкулезной терапии целесообразно отложить до его окончания I триместра [320]. При распространенных, остропрогрессирующих, деструктивных и/или осложненных формах туберкулеза, а также в случаях сочетания туберкулеза с тяжелой соматической патологией лечение следует начинать сразу после установления диагноза вне зависимости от срока беременности. При развитии туберкулеза у беременной, инфицированной ВИЧ, противотуберкулезную терапию следует начинать как можно раньше из-за высокого риска прогрессирования туберкулеза в отсутствие лечения.

Решение о лечении туберкулеза у беременной принимается врачебной комиссией на основании оценки тяжести туберкулезного процесса и предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Для лечения туберкулеза при беременности назначаются пероральные препараты, разрешенные к применению в этот период [146, 272, 321].

В схемах лечения туберкулеза в период беременности не должны применяться следующие препараты: претоманид**, аминогликозиды, протионамид** (этионамид**) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

При необходимости оптимизации режима лечения туберкулеза в соответствии со сведениями о лекарственной чувствительности возбудителя, препараты, которые были противопоказаны во время беременности (включая аминогликозиды), будут назначены после родоразрешения.

План ведения родов составляется совместно врачом-фтизиатром и врачом-акушером-гинекологом, а у ВИЧ-инфицированных женщин – с врачом-инфекционистом.

Родильница, больная активным туберкулезом, должна быть переведена в туберкулезный стационар для лечения и наблюдения в послеродовом периоде. В течение 1-2 суток после родов родильнице необходимо выполнить рентгенологическое исследование органов грудной клетки для определения дальнейшей лечебной тактики.

Туберкулез и сахарный диабет

Требуется тесный контакт с врачом-эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида** или протионамида**. При необходимости присутствия протионамида** в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т. ч. в 3.00

в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Рифампицин** и изониазид** способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того, необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). Наличие осложнений диабета (диабетической нейропатии, офтальмопатии, нефропатии) ограничивает применение в режимах химиотерапии соответственно линезолида**, этамбутола**, аминогликозидов. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий рифампицина** с пероральными гипогликемическими препаратами.

Туберкулез и почечная недостаточность

У больных с острым почечным повреждением и/или хронической болезнью почек перед назначением химиотерапии обязательно определение расчетного клиренса креатинина (с использованием формулы Кокрофта-Голта). В зависимости от этого показателя у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

Препарат	Доза при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин
Изониазид**	Коррекция дозы не требуется
Рифампицин**	Коррекция дозы не требуется
Пиразинамид**	25 мг/кг 3 раза в неделю
Этамбутол**	15-25 мг/кг 3 раза в неделю
Бедаквилин**	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности с осторожностью
Линезолид**	Коррекция дозы не требуется
Левофлоксацин**	750-1000 мг 3 раза в неделю
#Моксифлоксацин**	Коррекция дозы не требуется
Циклосерин**	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю
#Амикацин**/канамицин**	12- 15 мг/кг 2-3 раза в неделю
Капреомицин**	12- 15 мг/кг 2-3 раза в неделю
Протионамид**	Коррекция дозы не требуется
Аминосалициловая кислота**	4 г 2 раза в день
Деламанид**	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности не рекомендован
Претоманид**	Коррекция дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности с осторожностью
#Клофазимин	Коррекция дозы не требуется
#Меропенем**	При клиренсе креатинина 20–40 мл/мин - 750 мг каждые 12 ч; <20 мл/мин - 500 мг каждые 12 ч

#Имипенем + [циластатин]**	При клиренсе креатинина 20–40 мл/мин - 500 мг каждые 8 ч; <20 мл/мин - 500 мг каждые 12 ч
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	Противопоказан

Больным, находящимся на гемодиализе, следует принимать препараты не позже чем за 4-6 часов до сеанса или непосредственно после него.

Туберкулез и заболевания печени

Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид**. Вопрос о назначении остальных гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов (изониазид**, рифампицин**, этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, бедаквилин**, претоманид**) решается с учетом стадии заболевания и степени нарушения функции печени. Так, при циррозе класса А по Child-Pugh возможно включение в режим химиотерапии не более двух потенциально гепатотоксичных препаратов, при циррозе класса В – не более одного, при циррозе класса С или острой печеночной недостаточности любой этиологии – ни одного. Включение в режим химиотерапии этамбутола**, циклосерина**, теризидона**, аминогликозидов или капреомицина**, левофлоксацина**, линезолида**, #клофазимина (100 мг ежедневно) связано с меньшим риском декомпенсации функции печени. При необходимости назначения карбапенемов в качестве ингибитора карбапенемаз предпочтительно назначение сульбактама (J01CG Ингибиторы бета-лактамаз) (с учетом риска гепатотоксичности при применении #Амоксициллина+[клавулановой кислоты]** (1000 + 250 мг ежедневно)) [311].

У больных туберкулезом и хроническим гепатитом С возможно одновременное проведение противовирусного лечения и противотуберкулезной химиотерапии (без включения в режим рифампицина**).

Необходимо определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня альбумина в крови, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); использование гепатопротекторов (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей), адеметионин**. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы в сочетании с повышением билирубина в 2 раза и более и/или наличием симптомов, а также

любое повышение трансаминаз в 5 раз и более от верхней границы нормы служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Туберкулез и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

При постановке первичного диагноза язвенной болезни необходимо ее лечение в соответствии с клиническими рекомендациями одновременно с лечением туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение препаратов для лечения туберкулеза при наличии инъекционных форм выпуска. Левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно) назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута [311].

Туберкулез и судорожные состояния

Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, необходимо с осторожностью назначать изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин** (400 мг ежедневно), карбапенемы. Во время химиотерапии назначаются противоэпилептические препараты по рекомендации специалиста. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий противотуберкулезных (рифампицин**, бедаквилин**) и противоэпилептических препаратов [311].

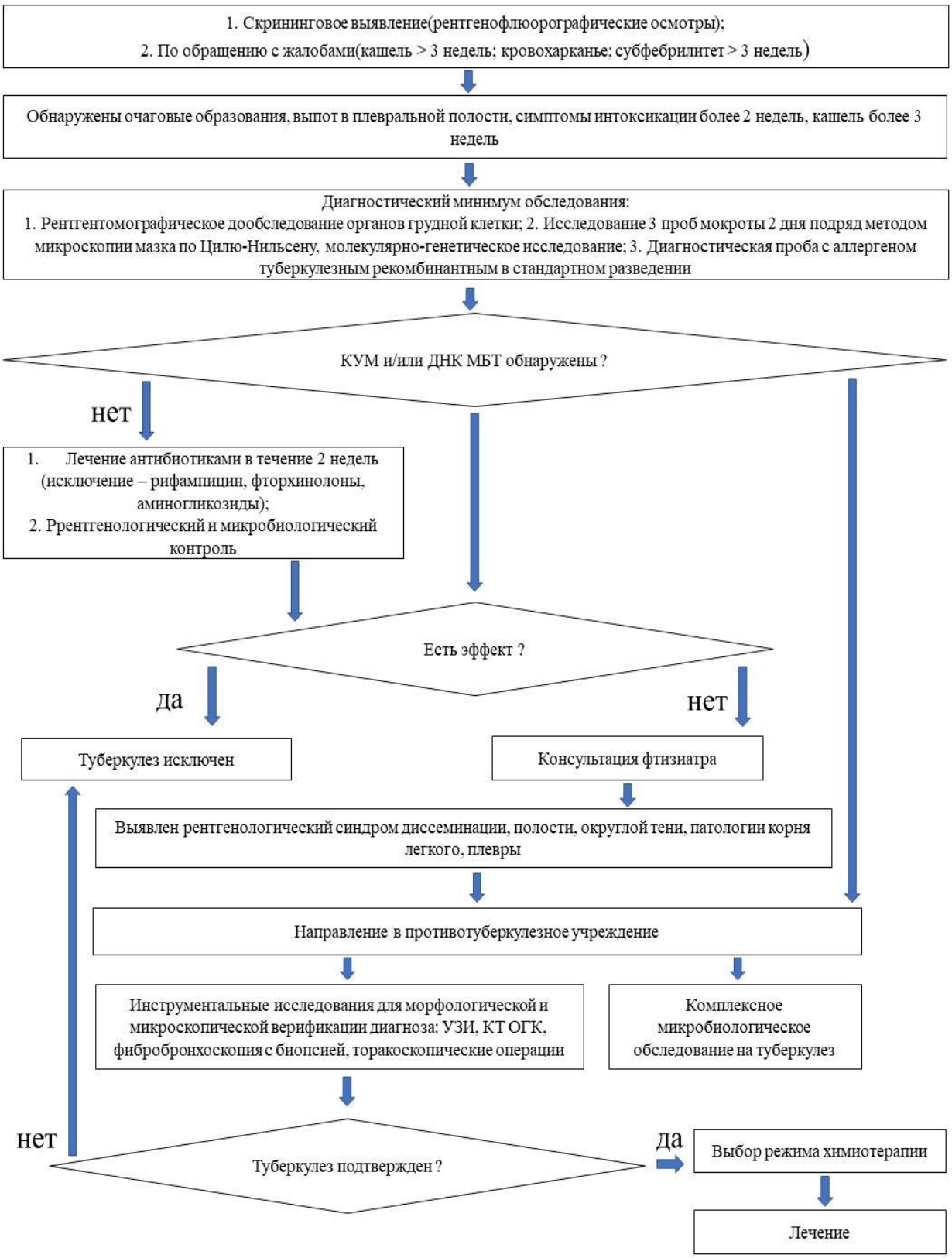
Туберкулез и психические нарушения

Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный. Следует избегать назначения циклосерина**; вопрос об использовании других препаратов с влиянием на центральную нервную систему (#моксифлоксацина**(400 мг ежедневно), деламанида**) у пациента с психическими нарушениями решается совместно с врачом-психиатром. Следует учитывать риск лекарственных взаимодействий противотуберкулезных препаратов и психолептиков; избегать совместного приема линезолида** и препаратов, обладающими серотонинергической активностью N06A Антидепрессанты) для предупреждения развития серотонинового синдрома.

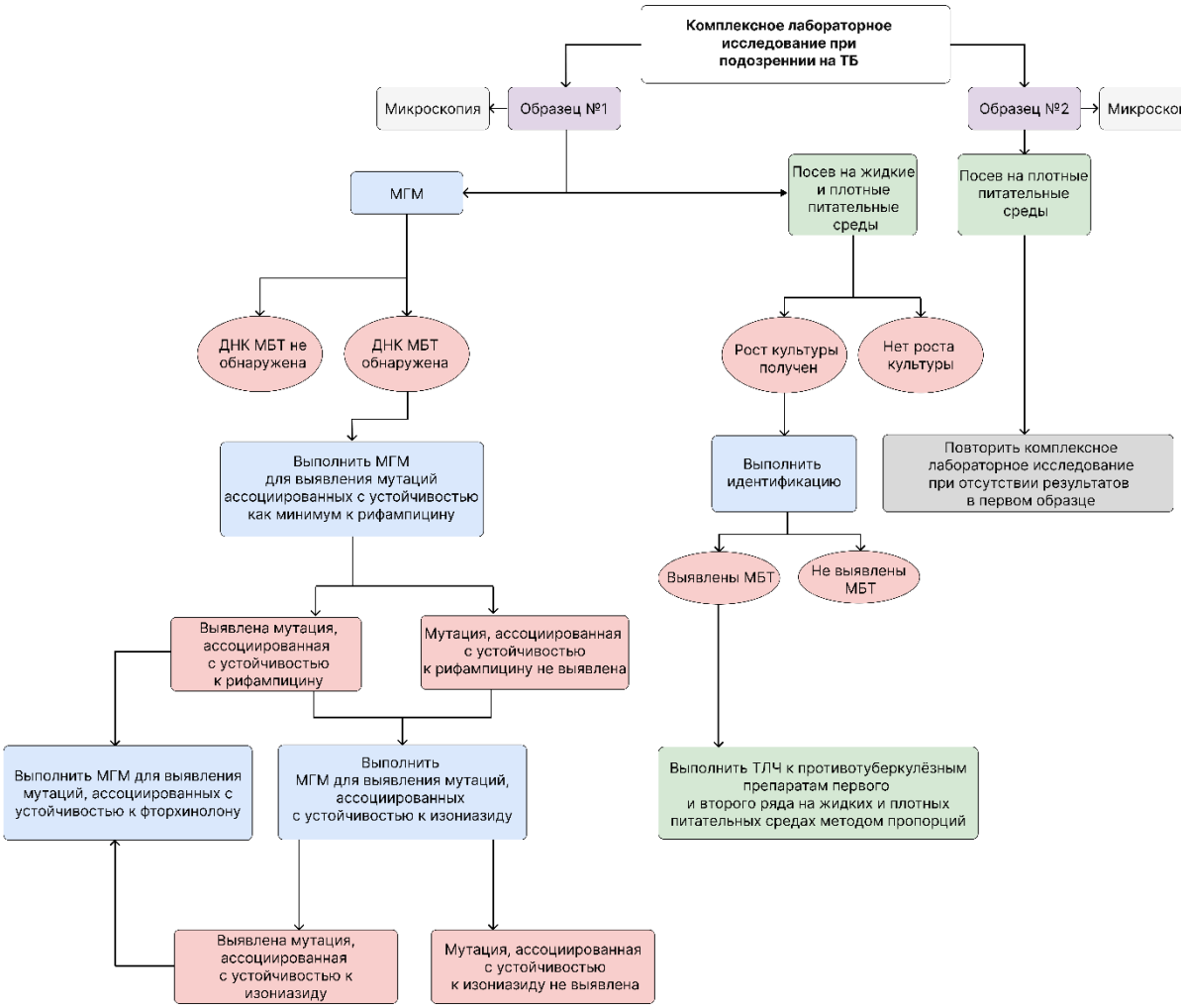
Туберкулез и пожилой возраст (60-75 лет)

Необходимы снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 г и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида** не должна превышать 5 мг/кг. Необходимы корректировка дозы препаратов и тщательный мониторинг побочных эффектов из-за возрастных изменений метаболизма и функции почек.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм лабораторных исследований для выявления МБТ и определения лекарственной чувствительности



Приложение В. Информация для пациента

Краткое определение заболевания

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызванное микобактериями туберкулеза (МБТ). Туберкулез является воздушно-капельной инфекцией. Пациент с туберкулезом легких при кашле, чихании, разговоре выделяет мелкие капли мокроты, которые могут содержать взвесь МБТ - возбудителя заболевания. Если здоровый человек вдыхает этот аэрозоль, то микобактерии попадают в легкие, что вызывает заболевание или инфицирование. Инфицирование не всегда приводит к заболеванию. Заболеет человек туберкулезом или нет, зависит от количества попавших в его организм МБТ и сопротивляемости организма. Только 10% инфицированных МБТ людей заболевает туберкулезом в течение жизни.

МБТ могут поражать любые органы и ткани человека, за исключением ногтей и волос. Для окружающих наиболее опасен пациент с туберкулезом органов дыхания. Легче всего заразиться туберкулезом в тесном контакте, при ежедневном общении с пациентом. В основном, заражаются челены семьи, друзья, знакомые и сотрудники или соученики пациента с туберкулезом.

Основными симптомами туберкулеза являются:

- кашель в течение 3-х недель и более;
- боли в грудной клетке;
- кровохарканье;
- общее недомогание и слабость;
- потеря веса;
- потеря аппетита;
- периодическое повышение температуры тела;
- потливость по ночам.

Необходимый объем диагностики

При подозрении на туберкулез необходимо пройти обследование на исключение туберкулеза. Оно включает:

- рентгенологическое обследование - флюорография легких;
- внитрикожная проба с туберкулезным аллергеном (аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови;

- при выявлении патологических изменений в легких рентгенологическим методом, назначается, молекулярно-биологическое исследование, микробиологическое (культуральное) исследование и микроскопическое исследование в течение 2-3 последовательных дней с целью обнаружения Mycobacterium tuberculosis complex. При обнаружении Mycobacterium tuberculosis complex необходима незамедлительная госпитализация в стационар и начало лечения.

Первичное обследование на туберкулез осуществляют врачи общей лечебной сети. Постановку диагноза на основании углубленного обследования и лечение туберкулеза осуществляют врачи-фтизиатры – специалисты противотуберкулезных медицинских учреждений, сеть которых распределена по всей стране.

Основные цели лечения

Целью лечения взрослых пациентов с туберкулезом является ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса.

Критериями эффективности лечения пациентов с туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микробиологическими исследованиями;
- регрессия рентгенологических признаков туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

Лечение туберкулеза делится на несколько этапов:

I. стационарное лечение;

II. амбулаторное лечение.

Госпитализация пациента с туберкулезом осуществляется в следующих случаях:

- при наличии бактериовыделения;
- при наличии среднетяжелых и тяжелых сопутствующих заболеваний, и побочных реакций на противотуберкулезные препараты;
- при необходимости постоянного медицинского наблюдения.

После стационарного лечения пациент долечивается в условиях противотуберкулезного диспансера и/или противотуберкулезного санатория.

За пациентом, излеченным от туберкулеза, обязательно наблюдает врач-фтизиатр еще в течение 1-3 лет для того, чтобы не было рецидива заболевания.

Лечение пациентов с туберкулезом проводят комплексно. Оно включает химиотерапию (этиотропную противотуберкулезную терапию), при необходимости - хирургическое лечение и коллапсотерапию (введение воздуха в плевральную или брюшную полости, эндоскопическую клапанную бронхоблокацию), а также патогенетическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний.

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза. Химиотерапия должна быть начата в максимально ранние сроки после установления/подтверждения диагноза в противотуберкулезном учреждении и быть комплексной (полихимиотерапия состоящей из нескольких противотуберкулезных препаратов), длительной, непрерывной, контролируемой, преемственной и комбинированной (сочетание химиотерапии с другими видами лечения).

Лечение туберкулеза осуществляется по режимам химиотерапии. Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, сроки их приема, контрольные обследования.

МБТ может приобретать устойчивость к лекарственным препаратам. От этого фактора зависит схема и продолжительность лечения туберкулеза.

В процессе лечения важен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов. Необходимо постоянное сотрудничество пациента и медицинского персонала, формирование ответственного отношения к лечению со стороны пациента.

При назначении противотуберкулезных препаратов возможно возникновение побочных реакций, о чем пациент должен незамедлительно сообщить лечащему врачу.

Наиболее распространенными являются гепатотоксические реакции, связанные с токсическим воздействием на печень. Ряд препаратов для лечения туберкулеза может вызывать поражение периферической и центральной нервной системы. Побочные эффекты применения аминогликозидов могут проявляться в виде нефро- и ототоксических реакций. Редко возникают офтальмо- и кардиотоксические побочные реакции. Возможно появление аллергических реакций, особенно при применении антибиотиков. При лечении МЛУ туберкулеза ряд препаратов, назначаемых в виде таблеток, вызывают раздражение слизистой желудка с развитием тошноты и рвоты.

Частота побочных реакций зависит от сопутствующей патологии пациента (хронический алкоголизм, хронический персистирующий гепатит, сахарный диабет, патология ССС, заболевания ЖКТ, ЦНС и др.). Побочные реакции проявляются, как правило, в первый месяц химиотерапии и, крайне редко в дальнейшем продолжении комплексного лечения после временной отмены и адекватном патогенетическом сопровождении.

Основные реабилитационные мероприятия

Реабилитация пациентов с туберкулезом — важная медико-социальная проблема, в которой переплетаются вопросы медицинской и социально-трудовой реабилитации. Современное лечение туберкулеза в комплексе с другими реабилитационными мероприятиями, проводимыми в противотуберкулезных стационарах, санаториях и диспансерах, позволяет добиться восстановления функциональных возможностей большинства пациентов с туберкулезом, особенно впервые заболевших.

Одновременно осуществляется социально-трудовая реабилитация - восстановление социального статуса переболевшего туберкулезом человека: возобновление работы в прежней должности, восстановление прежнего отношения к нему сотрудников и членов семьи.

Необходимые меры медицинской профилактики

Всем, кто был в контакте с пациентом с туберкулезом, а также лицам, у которых внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) положительная, с профилактической целью назначаются противотуберкулезные препараты.

Рекомендации по изменению образа жизни

Огромное значение в лечении туберкулеза имеет правильное питание. Рекомендуется употребление мясных продуктов, свежих фруктов и овощей, молока и кисломолочных продуктов. Питание должно происходить не менее четырех раз в день.

Нельзя перегружать организм обильным приемом пищи и нельзя недоедать. Некоторым пациентам назначается усиленное питание, но не более чем на одну треть выше суточной нормы.

Рациональное и сбалансированное питание обеспечивает полноценную детоксикацию и стимулирует белково-синтетические процессы, необходимые для успешной инволюции туберкулеза.

Режим питания должен быть дробным - 4-6 раз в день. Все пищевые вещества с учетом их калорийности должны равномерно распределяться в течение дня. В зависимости от характера и фазы туберкулезного процесса выделяют 2 основных рациона лечебного питания. Один рацион назначают больным с пониженной реактивной способностью организма, субфебрильной температурой, вялым течением болезни.

Химический состав рациона: белки 110-120 г, жиры 80-90 г, углеводы 300-350 г. Энергетическая ценность 2400-2700 ккал, содержание витамина С не менее 300 мг, витамина В1 не менее 5 мг. Другой рацион применяют у больных с повышенной нервной возбудимостью, выраженным дефицитом массы тела, повышенной температурой (до 38 °С), преобладанием экссудативного компонента туберкулезного воспаления, выраженной интоксикацией. Химический состав рациона: белки 130-140 г, жиры 110-120 г, углеводы 400-500 г. Энергетическая ценность 3100-3500 ккал, содержание витамина С не менее 300 мг, витамина В1 не менее 5 мг, кальция до 2 мг, NaCl 2-3 г, полноценное обеспечение другими витаминами, макро- и микронутриентами [4].

Режим дня при туберкулезе должен быть щадящим. Следует ограничить физические нагрузки. Необходим регулярный 8-часовой сон и желательно двухчасовой отдых днем, прогулки на свежем воздухе. Труд не запрещен. Человек может продолжать работать, если он чувствует себя неплохо. Но работа должна быть:

- посильной, то есть неутомительной;
- не на вредном производстве;
- без больших физических нагрузок;
- в сухом, теплом, хорошо проветриваемом помещении;
- без нарушения сна;
- с возможностью приема пищи.

Важен отказ от вредных привычек.

Режим диспансерного наблюдения

С момента установления диагноза туберкулеза пациент берется на диспансерный учет. Кроме того, диспансерному наблюдению подлежат здоровые люди с наиболее высоким риском развития заболевания: лица, контактирующие с пациентом с активным туберкулезом, особенно с бактериовыделением; лица с положительными результатами внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**). Диспансерное наблюдение подразумевает

системное проведение профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий и осуществляется врачами-фтизиатрами.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала установления диагноза «Туберкулез»

Название на русском языке: Шкала установления диагноза «Туберкулез»
Оригинальное название: -
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией)**:** Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.
Оригинальная публикация
Тип: шкала
Назначение: установление диагноза «Туберкулез» перед началом проведения химиотерапии
Содержание (шаблон): для установления диагноза «Туберкулез» пациенту врач-фтизиатр использует следующие данные для формирования перечня признаков заболевания: жалобы, анамнез, данные объективного обследования, результаты иммунодиагностики, результаты микробиологических (культуральных) и/или молекулярно-биологических, результаты гистологии.
Ключ (интерпретация): В зависимости от данных, полученных при сборе анамнеза и обследовании пациента, его относят к той или иной группе:

- 0 - Диагноз отсутствует;

- 1 - Диагноз считается вероятным - имеются клинические признаки, подозрительные на туберкулез, и положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или положительный результат исследования уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови;

2 - Диагноз считается установленным - имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания, и положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови;

- 3 - Диагноз считается верифицированным – имеются клинико-лабораторные и рентгенологические признаками туберкулеза, возможна положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (с применением аллергена бактерий**, а также аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении**) и/или положительное исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови и/или обнаружена Mycobacterium tuberculosis complex молекулярно-биологическим исследованием, микробиологическим (культуральным) исследованием и/или при просмотре гистологического препарата наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе.

	Диагноз	*Описание*

Степень		*Жалобы*	*Анамнез*	*Объективное обследование*	*Иммунодиагностика*	*Рентгенологические признаки*	*Микробиологические (культуральное) и молекулярно-биологическое исследования*	*Просмотр гистологического препарата*
0	*отсутствует*	+	+	+	-	-	+/-	-
1	*вероятный*	+	+	+	+	-	-	-
2	*установленный*	+	+	+	+	+	-	-
3	*верифицированный*	+	+	+	+/-	+	+/-	+

Общероссийская общественная Организация «Российское Кардиологическое общество»	Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России	Российское научное медицинское общество терапевтов	Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов	Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии	Российское общество ядерной медицины	Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции
Президент РКО, Академик РАН	Президент АССХ, Академик РАН	Президент РНМОТ, профессор, Академик РАН	Председатель Президиума, профессор, д.м.н., академик РАН	Президент МАКМАХ, профессор, д.м.н., член-корр. РАН	Президент РОЯМ	Президент ВНОА, профессор, Академик РАН
Бокерия Л.А.	Шарапкина С.А.	Ключкин В.Г.	Козлов Р.С.	Станкевич А.А.	Ройтшвили А.Ш.	
м.п.	м.п.	м.п.	м.п.	м.п.	м.п.	

Клинические рекомендации

Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I33, I33.0, I33.9; T85.7; I38; I39, I39.0, I39.1, I39.2, I39.3, I39.4, I39.8

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025г.**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское кардиологическое общество (РКО)**

При участии:

- **Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)**
- **Российского научного медицинского общества терапевтов**
- **Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов**
- **Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии**
- **Российского общества ядерной медицины**
- **Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА)**

«Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 04.12.2025г.)»

Оглавление

Термины и определения 14

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 20

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .. 20

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 23

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 24

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 25

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 27

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 29

2.1. Жалобы и анамнез 34

2.2. Физическое обследование 35

2.3. Лабораторные диагностические исследования 37

2.3.1. Микробиологическая (культуральная) диагностика 40

2.4. Инструментальные диагностические исследования 44

2.4.1. Эхокардиографическое исследование 44

2.4.2. Компьютерная томография 48

2.4.3. Магнитно-резонансная томография 50

2.4.4. Ядерные методы диагностики 53

2.5. Иные диагностические исследования 55

2.5.1. Электрокардиография 55

2.5.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или почек 56

2.5.3. Коронарная ангиография 56

2.5.4. Прицельная рентгенография органов грудной клетки 56

2.5.5. Оценка прогноза на момент госпитализации 56

2.5.6. Оценка периоперационного риска у пациентов с инфекционным эндокардитом 57

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 59

3.1. Антибактериальная терапия 59
3.1.1. Общие принципы антибактериальной терапии 59
3.1.2. Антибактериальная терапия стрептококкового эндокардита 62
3.1.3. Антибактериальная терапия стафилококкового эндокардита 63
3.1.4. Антибактериальная терапия энтерококкового эндокардита 67
3.1.5. Антибактериальная терапия грамотрицательного эндокардита 68
3.1.6. Антибактериальная терапия грибкового эндокардита 69
3.1.7. Антибактериальная терапия эндокардита с отрицательной гемокультурой 70
3.1.8. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционного эндокардита 70
3.1.9. Амбулаторная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита 71
3.2. Антитромботическая терапия у больных инфекционным эндокардитом 72
3.3 Хирургическое лечение 74
3.3.1. Общие принципы хирургического лечения инфекционного эндокардита 74
3.3.2. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с инфекционным эндокардитом левых отделов сердца и сердечной недостаточностью 76
3.3.3. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и неконтролируемой инфекцией 77
3.3.4. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и эмболическими событиями 77
3.3.5. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с инфекционным эндокардитом с неврологическими осложнениями и эмболиями другой локализации 79
3.3.6 Хирургические подходы и выбор замены клапана у пациентов с инфекционным эндокардитом 82
3.3.7. Периоперационное ведение пациентов с инфекционным эндокардитом, анестезиологическое пособие 84
3.3.8. Послеоперационные осложнения и послеоперационное наблюдение пациентов с инфекционным эндокардитом 86
3.4. Ведение пациентов с инфекционным эндокардитом в отдельных клинических ситуациях 87
3.4.1. Инфекционный эндокардит протезированных клапанов 87
3.4.2. Инфекционный эндокардит, связанный с имплантируемыми внутрисердечными устройствами 90
3.4.3. Инфекционный эндокардит в отделении реанимации и интенсивной терапии 96

3.4.4. Инфекционный эндокардит правых отделов сердца 99
3.4.5. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца 104
3.4.6. Инфекционный эндокардит во время беременности 106
3.4.7. Инфекционный эндокардит у пациентов с ослабленным иммунитетом и реципиентов трансплантированных органов 109
3.4.8. Инфекционный эндокардит у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом 112
3.4.9. Небактериальный тромбэндокардит (тромботический, марантический, веррукозный, Либмана–Сакса) 117
3.5. Иное лечение 121
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 122
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 126
6. Организация оказания медицинской помощи 134
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 135
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при инфекционном эндокардите и инфекции внутрисердечных устройств (коды по МКБ - 10: I33, I38, I39, T85.7) 136
Критерии оценки качества специализированной медико-санитарной помощи взрослым при инфекционном эндокардите и инфекции внутрисердечных устройств (коды по МКБ - 10: I33, I38, I39, T85.7) 137
Список литературы 139
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 186
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 188
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 192
Приложение А3/1. Приказы, основа для написания настоящих рекомендаций 192

Приложение А3/2. Модифицированные критерии Дюка 2023 ЕОК 192

Приложение А3/3. Диагноз инфекционного эндокардита в соответствии с модифицированными критериями Дюка 2023 ЕОК 194

Приложение А3/4. Характеристика «Команды эндокардита» 194

Приложение А3/5. Рекомендации по выявлению редких возбудителей инфекционного эндокардита с отрицательной гемокультурой 196

Приложение А3/6. Анатомические и эхокардиографические критерии инфекционного эндокардита 197

Приложение А3/7. Предикторы плохого прогноза у пациентов с инфекционным эндокардитом 198

Приложение А3/8. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II 200

Приложение А3/9. Дозирование антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения инфекционного эндокардита у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью 201

Приложение А3/10. Рекомендации по антибактериальной терапии инфекционного эндокардита, вызванного группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus* 207

Приложение А3/11. Рекомендации по антибактериальной терапии стафилококкового инфекционного эндокардита 209

Приложение А3/12. Рекомендации по антибактериальной терапии энтерококкового инфекционного эндокардита 214

Приложение А3/13. Рекомендации по антибактериальной терапии ИЭ с отрицательной гемокультурой 216

Приложение А3/14. Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии 217

Приложение А3/15. Критерии, определяющие возможность перехода на внебольничную парентеральную антибактериальную терапию инфекционного эндокардита 219

Приложение А3/16. Критерии перехода на пероральную антибактериальную терапию 219

Приложение А3/17. Возможные режимы пероральной антибактериальной терапии 220

Приложение А3/18. Показания и время хирургического вмешательства при левостороннем ИЭ нативных и протезированных клапанов 221

Приложение А3/19. Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 6 месяцев у пациентов с инфекционным эндокардитом 223

Приложение А3/20. Факторы, связанные с высокой частотой рецидива инфекционного эндокардита 224

Приложение А3/21. Предрасполагающие болезни сердца с наиболее высоким риском развития инфекционного эндокардита, которым следует проводить антибиотикопрофилактику перед вмешательствами высокого риска 224

Приложение А3/22. Неспецифические профилактические меры у пациентов высокого и умеренного риска развития инфекционного эндокардита 225

Приложение А3/23. Рекомендуемая профилактика перед стоматологическими вмешательствами высокого риска у пациентов высокого риска развития инфекционного эндокардита 226

Приложение А3/24. Меры по профилактике локальных и системных инфекций перед сердечно-сосудистыми вмешательствами 227

Приложение А3/25. Информационная карточка пациента 229

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 232

Приложение Б1. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита нативного клапана 232

Приложение Б2. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита протеза клапана 233

Приложение Б3. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита внутрисердечного устройства 234

Приложение Б4. Алгоритм лабораторной диагностики ИЭ 235

Приложение Б5. Алгоритм и показания к проведению эхокардиографического исследования при подозрении на инфекционный эндокардит 236

Приложение Б6. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями 237

Приложение Б7. Терапевтические стратегии для инфекции ложа ВСУ*** или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ*** 238

Приложение Б8. Реабилитация 239

Приложение В. Информация для пациента. 243

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 244

Список сокращений

АБТ — антибактериальная терапия

АВ — артериовенозный

АВФ – артериовенозная фистула

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АФС — антифосфолипидный синдром

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВПС — врожденный порок сердца

ВСУ*** — внутрисердечное устройство - включает варианты ЭКС*** (электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный, совместимый с магнитно-резонансным томографом***; электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***) и варианты ИКД*** (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый однокамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый двухкамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***)

ВЭКС*** — временный электрокардиостимулятор

Гр- — грамотрицательный

ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП — дефект межпредсердной перегородки

ЕОК — Европейское общество кардиологов

ЕС — Европейский союз

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗПТ — заместительная почечная терапия

ИКД*** — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый однокамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый двухкамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***)

ИМ — инфаркт миокарда

ИФА — иммуноферментный анализ

ИЭ — инфекционный эндокардит

ИЭ ВСУ*** — инфекционный эндокардит внутрисердечных устройств

ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протезированного клапана

ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана

КАГ — коронарная ангиография (НМУ: коронарография)

КНИЭ — культуронегативный инфекционный эндокардит/инфекционный эндокардит с отрицательной культурой крови (гемокультурой)

КТ — компьютерная томография (НМУ: компьютерная томография головного мозга; компьютерная томография позвоночника (один отдел); компьютерная томография позвоночника с мультипланарной и трехмерной реконструкцией; компьютерная томография мягких тканей; компьютерная томография органов грудной полости; компьютерная томография средостения; компьютерная томография органов брюшной полости; компьютерная томография забрюшинного пространства; компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства; компьютерная томография органов малого таза у женщин; компьютерная томография органов таза у мужчин; компьютерная томография сердца)

КТ-ангиография — компьютерная томографическая ангиография (НМУ: компьютерно-томографическая коронарография; компьютерная томография сосудов головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерно-томографическая ангиография грудной аорты, компьютерно-томографическая ангиография брюшной аорты)

КТ с контрастированием - компьютерная томография с введением внутривенного контрастного средства (НМУ: компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием; компьютерная томография сосудов головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография мягких тканей с контрастированием; компьютерная томография позвоночника с внутривенным контрастированием (один отдел); компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией; компьютерная томография средостения с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография органов малого таза у женщин с контрастированием; компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной

реконструкцией; компьютерная томография органов таза у мужчин с контрастированием; компьютерная томография сердца с контрастированием)

МЗ РФ — Минздрав Российской Федерации

МИ – медицинское изделие

МНО — международное нормализованное отношение

МР-ангиография — магнитно-резонансная ангиография

МРТ — магнитно-резонансная томография (НМУ: магнитно-резонансная томография головного мозга; магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел); магнитно-резонансная томография мягких тканей; магнитно-резонансная томография суставов (один сустав); магнитно-резонансная томография органов грудной клетки; магнитно-резонансная томография легких; магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов; магнитно-резонансная томография средостения; магнитно-резонансная томография органов брюшной полости; магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография органов малого таза)

МРТ с контрастированием – магнитно-резонансная томография с введением внутривенного средства (НМУ: магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием; магнитно-резонансная ангиография интракарниальных сосудов; магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область); магнитно-резонансная томография позвоночника с контрастированием (один отдел); магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием; магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием; магнитно-резонансная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием; магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием; магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием; магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием; магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием)

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография (НМУ: спиральная компьютерная томография легких; спиральная компьютерная томография сердца с ЭКГ-синхронизацией; спиральная компьютерная томография органов малого таза у женщин; спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин)

МСКТ с контрастированием - мультиспиральная компьютерная томография с введением внутривенного средства (НМУ: спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией; спиральная компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием; спиральная компьютерная томография

органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием)

МК — митральный клапан

МПК — минимальная подавляющая концентрация

НТБЭ — неинфекционный тромботический эндокардит

НМГ — низкомолекулярные гепарины (АТХ Группа гепарина)

НМУ – номенклатура медицинских услуг

ОПП — острое повреждение почек

ОРИТ — отделение интенсивной терапии и реанимации

ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (НМУ: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией области воспалительного очага)

ПВ — протромбиновое время (НМУ: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме)

ПГД – программный гемодиализ

ПИ – протромбиновый индекс

ПИЭ – правосторонний инфекционный эндокардит

ПК*** – протезированный клапан (биопротез сердечного аортального клапана***, протез аортального клапана механический двустворчатый***, протез аортального клапана механический двустворчатый/протез аорты из биологического полимера***, биопротез сердечного аортального клапана/протез аорты из ксеноматериала***, биопротез сердечного аортального клапана для транскатетерной имплантации, с каркасом в форме стента***, биопротез митрального клапана***, протез митрального клапана механический двустворчатый***, биопротез трикуспидального клапана, биопротез сердечного легочного клапана***, биопротез сердечного легочного клапана для транскатетерной имплантации***)

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени

ПЭКС*** — электроды постоянные для имплантируемых электрокардиостимуляторов (электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный,

совместимый с магнитно-резонансным томографом***; электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***

ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография (НМУ: позитронная эмиссионная томография для выявления воспалительных очагов; позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными РФП; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией для выявления воспалительных очагов; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией миокарда с контрастированием)

^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флудезоксиглюкозой [18F] (НМУ: позитронная эмиссионная томография для выявления воспалительных очагов; позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными РФП; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией для выявления воспалительных очагов; позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием, позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией миокарда с контрастированием)

РКИ — рандомизированные клинические исследования

РСТ — ресинхронизирующая терапия (электрокардиостимулятор, имплантируемый для ресинхронизирующей терапии (электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***; кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый для сердечной ресинхронизирующей терапии (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***)

РФ — ревматоидный фактор

СД — сахарный диабет

СКВ — системная красная волчанка

Скр — креатинин сыворотки (НМУ: исследование уровня креатинина в крови)

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI

СН — сердечная недостаточность

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СП – сосудистый протез (протез кровеносного сосуда синтетический***)

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ — С-реактивный белок (НМУ: исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана (НМУ: эндоваскулярное протезирование аортального клапана)

ТК — трикуспидальный клапан

ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование (НМУ: эхокардиография, эхокардиография трехмерная)

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УДД — уровень достоверности доказательств

УЗИ — ультразвуковое исследование (НМУ: ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона); ультразвуковое исследование плевральной полости; ультразвуковое исследование легких; ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное); ультразвуковое исследование забрюшинного пространства; ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное))

УУР — уровень убедительности рекомендаций

ФП — фибрилляция предсердий

ФР — фактор риска

ХБП — хроническая болезнь почек

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХсЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ — цереброваскулярная болезнь

ЦВК — центральный венозный катетер

ЧКВ — чрескожное вмешательство

ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование (НМУ: эхокардиография чреспищеводная, эхокардиография чреспищеводная интраоперационная)

ЭКГ — электрокардиограмма (НМУ: регистрация электрокардиограммы)

ЭКС*** — электрокардиостимулятор (электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый

двухкамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный, совместимый с магнитно-резонансным томографом***; электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***)

ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование (НМУ: эхокардиография)

CoNS — коагулазонегативные стафилококки

CKD-EPI — ChronicKidneyDiseaseEpidemiology Collaboration

Д-димер – НМУ: определение концентрации Д-димера в крови

HACEK — *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella*

MSSA — метициллинчувствительный золотистый стафилококк

MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк

NT-proBNP — NT-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (НМУ: исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового)

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца

PCT — прокальцитонин (НМУ: исследование уровня прокальцитонина в крови)

** — препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

*** — медицинское изделие, имплантируемое при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

— лекарственный препарат для медицинского применения, используемого в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Термины и определения

Вегетация — образование, состоящее из фибрина, тромбоцитов и микроорганизмов, прикрепленное к створке клапана, эндокарду или внутрисердечному устройству. Термин ввел Жан-Николя Корвизар.

Внебольничный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, симптомы которого развиваются у пациентов ≤ 48 часов с момента госпитализации в стационар при отсутствии в анамнезе заболевания критериев инфекционного эндокардита, ассоциированного с медицинской помощью [1].

Вторичный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, возникающий на фоне врожденных, дегенеративных и других структурных изменений эндокарда (протезы клапанов, внутрисердечные устройства).

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Изолят бактерий — чистая культура определенного вида бактерий, выделенная из биологического образца.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное прямой инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами) эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови (протеза клапанов, внутрисердечных устройств) или, реже, пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений пораженных структур сердца с их функциональной недостаточностью; протекающее с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными внесердечными поражениями.

Инфекционный эндокардит, ассоциированный с внутривенной (в/в) наркоманией — инфекционный эндокардит, обусловленный внутривенным

употреблением психоактивных веществ (последние 3 месяца), без альтернативного источника инфекции [1].

Инфекционный эндокардит, ассоциированный с имплантированными внутрисердечными устройствами (ВСУ*) — инфекционный** эндокардит/внутрисердечная инфекция, которые локализуются на структурах имплантируемых внутрисердечных устройств и/или прилежащих участках эндокарда [1].

Инфекционный эндокардит, ассоциированный с оказанием медицинской помощи — инфекционный эндокардит, симптомы которого развиваются у пациентов позднее 48 часов с момента госпитализации в стационар, либо ИЭ с развитием симптомов ранее 48 часов с момента госпитализации у пациентов, находившихся в домах престарелых/учреждениях по уходу, или получавших внутривенные инъекции, гемодиализ или химиотерапию в период до 30 дней перед появлением симптомов заболевания, или лечившихся в отделении интенсивной терапии в период до 90 дней перед появлением симптомов [1].

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [2].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность [3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично, либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента.

Культуропозитивный инфекционный эндокардит (КПИЭ)/инфекционный эндокардит с положительной культурой крови (гемокультурой) — инфекционный эндокардит, при котором типичный или соответствующий инфекционному эндокардиту возбудитель в крови определен микробиологическим (культуральным) методом.

Культуронегативный инфекционный эндокардит (КНИЭ)/инфекционный эндокардит с отрицательной культурой крови (гемокультурой) — инфекционный

эндокардит, при котором не было получено роста культуры возбудителей в крови микробиологическим (культуральным) методом [1].

Левосторонний инфекционный эндокардит нативного клапана (ЛИЭ) — инфекционный эндокардит нативных митрального и/или аортального клапанов сердца, или пристеночный инфекционный эндокардит в левых камерах сердца [1].

Левосторонний инфекционный эндокардит протезированного клапана — инфекционный эндокардит протезированного митрального и/или аортального клапанов сердца [1].

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания и реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Небактериальный тромботический эндокардит (марантический эндокардит, эндокардит Либмана–Сакса, веррукозный эндокардит, НБТЭ) — стерильные вегетации, состоящие из фибрина и тромбоцитарных агрегатов, образующихся, как правило, на интактных клапанах сердца при различных патологических состояниях (рак, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, аутоиммунные болезни, гиперкоагуляция, туберкулез, уремия, СПИД и др.) [4, 5].

Нозокомиальный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, симптомы которого развиваются у пациентов позднее 48 часов с момента госпитализации в стационар [1].

Медицинское вмешательство — виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность, а также искусственное прерывание беременности.

Микотическая аневризма (инфекционная аневризма) — аневризма, развивающаяся вследствие эмболии vasa vasorum артерий бактериальными скоплениями или тромбартериита (тромбофлебита) сосуда при септических заболеваниях.

Неконтролируемая инфекция — состояние, которое сопровождается персистирующей инфекцией или сепсисом, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, и/или локальная инфекция, которая не поддается лечению антибактериальной терапией, и/или инфекция, вызванная резистентными или очень вирулентными организмами [6].

Острый инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, который характеризуется выраженной интоксикацией и системным воспалением, быстрым формированием (в течение 1–2 недель) клапанной регургитации, чаще развивается на интактных клапанах сердца и вызывается высоковирулентными микроорганизмами (*S. aureus,* стрептококки группы B).

Острое повреждение почек (ОПП) — повышение SCr на ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи < 0,5 мл/кг/час за 6 часов.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Первичный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, возникающий при отсутствии врожденных, дегенеративных и других структурных изменений эндокарда (в том числе протезов клапана сердца, внутрисердечных устройств и др.).

Персистирующая инфекция — состояние, включающее в себя лихорадку и положительные культуры крови через 7 дней после лечения рекомендованной антибактериальной терапией [6].

Повторный инфекционный эндокардит — повторный эпизод инфекционного эндокардита, вызванный другим возбудителем или тем же, но более чем через 6 месяцев от предыдущего эпизода [1].

Подострый инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, который характеризуется умеренно выраженным системным воспалением и интоксикацией с формированием клапанной регургитации позднее 3–4 недель от появления лихорадки; чаще развивается на измененных клапанах сердца, вызывается обычно стрептококками зеленящей группы или энтерококками.

Поздний левосторонний протезный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит протезированного митрального и/или аортального клапанов сердца, развившийся более чем через 12 месяцев после операции на клапане [1].

Правосторонний инфекционный эндокардит (ПИЭ) — инфекционный эндокардит правых отделов сердца, преимущественно трикуспидального клапана и клапана легочной артерии [1].

Пятна Джейнуэя — безболезненные эритематозные пятна на ладонях и подошвах, возникают в результате кровоизлияний, инфильтрации и некротических изменений в капиллярах и артериолах.

Пятна Лукина — петехиальные высыпания на конъюктиве, слизистой полости рта, складках век.

Пятна Рота — округлые кровоизлияния в сетчатку со светлым центром рядом с диском зрительного нерва.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ранний левосторонний протезный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит протезированного митрального и/или аортального клапанов сердца, развившийся в течение 12 месяцев после операции на клапане [1].

Реинфекция при инфекционном эндокардите — повторный эпизод инфекционного эндокардита, вызванный другим возбудителем менее чем через 6 месяцев от предыдущего эпизода [1].

Рецидив инфекционного эндокардита — повторный эпизод инфекционного эндокардита, вызванный тем же возбудителем менее чем через 6 месяцев от предыдущего эпизода [1].

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Транзиторная бактериемия — ограниченная по времени циркуляция бактерий в кровотоке без очага инфекции.

Узелки Ослера — болезненные эритематозные узелки на внутренней поверхности подушечек пальцев рук и ног.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [7].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [7].

Фиксированная комбинация лекарственных препаратов — сочетание двух и более разных классов препаратов в одной таблетке.

Штамм — группа изолятов, отличающихся от других представителей данного вида бактерий, но неразличимых между собой по фенотипическим и генетическим признакам.

Эмпирическая антибактериальная терапия — антибактериальная терапия, назначенная до получения результатов микробиологического исследования.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Инфекционный эндокардит (далее — ИЭ) — инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей сердечной недостаточностью, системными эмболиями и иммунокомплексными проявлениями.

Активный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит с персистирующей лихорадкой, положительным микробиологическим (культуральным) исследованием крови на стерильность или гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом в клапане, полученном интраоперационно, или инфекционный эндокардит у пациента, получающего антибактериальную терапию (АБТ) по поводу ИЭ, или при наличии любых патоморфологических доказательств активного инфекционного эндокардита [1].

Латентный инфекционный эндокардит — инфекционный эндокардит, впервые выявленный в послеоперационном периоде по результатам патоморфологического исследования [8].

Инфекция внутрисердечных устройств — инфекция, ассоциированная с имплантированными внутрисердечными устройствами, включающими в себя электрокардиостимуляторы***, кардиовертеры-дефибрилляторы*** и электрокардиостимулятор, имплантируемый ресинхронизирующей терапии/кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый для сердечной ресинхронизирующей терапии. Устройства имеют эндоваскулярную и наружную части, инфекция может поражать все структуры: блок питания, электроды, структуры сердца вокруг электродов, а также различные их комбинации. При вовлечении в инфекционный процесс внутрисердечной части устройства развивается ИЭ ВСУ***.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология

ИЭ является полиэтиологичным заболеванием. В настоящее время известны более 130 возбудителей в качестве причины заболевания: бактерии, грибы, перечень которых

ежегодно расширяется. Этиологическая структура ИЭ зависит от экономического статуса страны и развития медицинской помощи. Так в развивающихся странах сохраняется исторически сложившаяся связь ИЭ с преобладанием стрептококковой этиологии, в то время как в развитых странах наблюдаются опасные тенденции роста стафилококкового и энтерококкового ИЭ. Типичными возбудителями ИЭ являются грамположительные кокки: стафилококки *S. aureus (*17–43%), коагулазанегативные стафилококки (*CoNS* 7–13%,), энтерококки (9–16%), стрептококки, в том числе *S. bovis* (2–10%), группа зеленящих стрептококов (9–26%,), представители группы HACEK (0,3–3,5%), включая *Haemophilus* spp. *(Haemophilus parainfluenzae и др.), Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*), грибы (3–7%) [9]. Значительно реже ИЭ вызывают Гр- не-HACEK бактерии, анаэробные бактерии и сразу несколько возбудителей. К редким возбудителям ИЭ относят *Coxiella burnetii, Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. [10, 11]. Этиология ИЭ зависит от его формы и предрасполагающих к бактериемии ситуаций: при врожденных пороках сердца (ВПС) и ревматической болезни сердца (РБС) возбудителями часто являются стрептококки, в том числе группа зеленящих, энтерококки, *S. aureus*, при раннем ИЭ протезированного клапана — эпидермальный стафилококк, *S. aureus*, Гр- возбудители и грибы; при позднем ИЭ протезированного клапана – коагулазанегативные стафилококки, энтерококки, зеленящий стрептококк, *S. aureus*; у внутривенных наркоманов до 68% случаев ИЭ вызывает золотистый стафилококк [чаще метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*MSSA)*], а также *P. aeruginosa*, энтерококки, *C. albicans*; при ИЭ электрокардиостимуляторов (ЭКС***) наиболее частые возбудители — золотистый и эпидермальный стафилококки [9, 11, 12]. Инфицирование *S. aureus* или *CoNS* ассоциировано с более тяжелым течением ИЭ и высокой летальностью (25–50%), тогда как инфицирование зеленящими стрептококками, напротив, низким риском летального исхода [12]. Летальность при грибковом ИЭ достигает 36–40%, а при ИЭ, вызванном Гр-микроорганизмами, — до 24 % [11].

Патогенез

Инфицирование эндокарда происходит путем прямой колонизации и инвазии из тока крови при бактериемии, в том числе транзиторной. Бессимптомную бактериемию у человека чаще всего вызывают представители микрофлоры полости рта. При этом бактериемия, возникающая не только после стоматологических процедур, а значительно чаще при повседневной деятельности – чистка зубов, использование зубной нити, особенно при не санированной ротовой полости. Поступлению микроорганизмов в кровоток способствуют инфекции и травмы кожи, ожоги, хронические воспалительные

заболевания или опухоли кишечника, органов мочеполовой системы, внутривенное введение психотропных веществ наркоманами. Бактериемия наблюдается при многих инвазивных медицинских процедурах. Наиболее частые возбудители бактериемии при нестоматологических медицинских вмешательствах — *S. aureus*, *CoNS*, энтерококки.

Считается, что в неповрежденном состоянии эндокард устойчив к инфицированию. Дегенеративные процессы (фиброз, кальциноз), турбулентный ток крови, возникающий при клапанных пороках, механическое повреждение при имплантации любого ВСУ*** могут вызывать микроповреждения эндокарда с последующим образованием микроскопических тромбов. Циркулирующие микроорганизмы прикрепляются к их поверхности и размножаются, преодолевая защитные механизмы организма. Адгезирующей поверхностью для некоторых циркулирующих микроорганизмов может стать также воспаление эндокарда при отсутствии механического повреждения. В настоящее время ИЭ рассматривается как уникальная модель тромбовоспалительного заболевания эндокарда, отражающая тесную связь между системой гемостаза и врожденным иммунитетом, которую обозначают термином «иммунотромбоз». Иммунотромбоз представляет собой физиологический процесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток [13]. В патогенезе инфекции ВСУ*** пусковым этапом является образование на поверхности внутрисердечных инородных материалов биопленки бактерий.

Увеличение размеров вегетаций связано с дальнейшим отложением на их поверхности фибрина, микроорганизмов и форменных элементов крови, принимающих участие в воспалении. Активная инфекция распространяется на прилегающую соединительную ткань сердца, приводя к ее деструкции, что проявляется прободением и отрывом створок клапанов, отрывом сухожильных нитей с дальнейшим развитием сердечной недостаточности. Вегетации или их фрагменты непрочно связаны с эндокардом, легко отрываются, поэтому более чем у трети пациентов возникают эмболические осложнения. Эмболии могут развиваться в любом периоде заболевания, но чаще всего наблюдаются еще до начала лечения АБТ при крупных подвижных вегетациях. Фиксирующиеся на клапанах микроорганизмы, бактериемия с массивным поступлением бактериальных токсинов и антигенов в кровоток вызывают системное воспаление и интоксикацию, а также образование антител (специфических и ряда аутоантител) и иммунных комплексов (у 90–95% пациентов с ИЭ), которые способны привести к

иммуновоспалительному повреждению почек, кожных сосудов и других органов и тканей [13].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В среднем заболеваемость ИЭ составляет 3-10 на 100000 населения, с тенденцией к росту в последние десятилетия во всем мире: по данным исследования Глобального бремени болезней в 2019 г. зарегистрирован 1,09 млн. случаев ИЭ, при этом стандартизированный по возрасту показатель составил 13,8 на 100 тыс. человек, что на 39,4% превышало аналогичный в 1990 г. (9,9 на 100 тыс. человек) [11, 14, 15], увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 15,0 случаев, а у лиц старше 80 лет — 22,0 случая на 100 тыс. человек) [11, 16]. Последние годы отмечается рост числа госпитализаций по поводу ИЭ: с 1998–2019 гг. с 26,6 до 50,0 случаев на млн. (увеличение на 86%) [17]. В России по данным Росстат за последние 10 лет количество случаев ИЭ, пролеченных в стационарах не изменялось (2010 г. – 6439, в 2019 г. – 6235), однако в последние годы отмечаются изменения, связанные с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой (2020 г. – 4422, 2021 г. – 3057, 2022 г. – 4873, 2023 г.- 4690) [18]. По данным официальной статистики в России в 2010–2020 гг. в стационарах госпитальная летальность от ИЭ составила 23,11%, в г. Москва — 34,71%) [18, 19]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Рост заболеваемости ИЭ связан с увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки ВСУ*** (ЭКС***, ИКД***, РСТ), аортокоронарного шунтирования и чрескожных вмешательств и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров или выполнение лечебных/диагностических манипуляций). В России сохраняется высокая доля ИЭ, связанного с внутривенным употреблением психотропных веществ [4, 16].

В последние десятилетия растет доля первичного ИЭ (31–57,4%). Среди заболеваний сердца, предрасполагающих к присоединению (развитию) вторичного ИЭ, наблюдается увеличение роли протезов клапанов сердца (21%), дегенеративных пороков сердца у пожилых людей (15,7%). Чаще встречаются пациенты с повторным развитием ИЭ (8,9–11% случаев) и уменьшилась доля пациентов с предшествующими ревматическими пороками сердца (12%) [4, 9, 11, 12, 16]. Превалирует изолированное поражение аортального клапана — у 38,7–55,8%, митрального клапана — у 26–37% [9, 11, 19]. Частота поражения трикуспидального клапана в общей популяции составляет 2,6–5,3%, а при ИЭ наркоманов возрастает до 59–82,7% [9, 11, 19, 20]. Многоклапанное

поражение, преимущественно комбинация митрального и аортального клапанов, выявляется не более чем у 20% [9, 11, 19].

Входные ворота инфекции удается установить только у 34–58,6% больных ИЭ [11]. Выделяют следующие предшествующие факторы: стоматологические манипуляции — у 7,5–19% пациентов (у больных с ВПС до 26,1–37,2%), инфекции кожи (абсцессы, стрептопиодермии) — 2–19,5%, инфекции мочевыводящих путей — 1,5–12,6%, ятрогенные причины, особенно у пациентов с ИЭ ПК*** [15] (внутрисосудистые катетеры, диагностические и лечебные манипуляции) — 1–10,6%, заболевания ЖКТ — 1,4–9% [11]. Следует отметить важную роль транзиторной бактериемии, которая после удаления зубов отмечается у 40% пациентов, после жевания — у 38%, после чистки зубов — у 25% [15].

Летальность при ИЭ остается высокой: госпитальная – 4–20%, 6-месячная – 27–32%, годичная – 30–40%, 5-летняя – до 51%) [9, 20–22].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие болезни сердца (I33, I38), осложнения, связанные с сердечными и сосудистыми устройствами, имплантатами и трансплантатами (T82):

I33 — Острый и подострый эндокардит:

I33.0 — Острый и подострый инфекционный эндокардит;

I33.9 — Острый эндокардит неуточненный;

I38 — Эндокардит, клапан не уточнен;

T85.7 Инфекция и воспалительная реакция, обусловленные другими внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами

Для неинфекционного эндокардита можно использовать код I39, однако, так как он является осложнением основного заболевания, данный код не может рассматриваться как первоначальная причина смерти и не может быть зарегистрирован в рубрике «основное заболевание» посмертного клинического и патологоанатомического диагнозов:

I39 — Эндокардит и поражения клапанов сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках:

I39.0 — Поражения митрального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.1 — Поражения аортального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.2 — Поражения трехстворчатого клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.3 — Поражения клапана легочной артерии при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.4 — Множественные поражения клапанов при болезнях, классифицированных в других рубриках;

I39.8 — Эндокардит, клапан не уточнен, при болезнях, классифицированных в других рубриках;

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИЭ классифицируют:

- по стороне поражения сердца — выделяют ИЭ левых и правых отделов сердца [1];
- по предшествующему состоянию клапана — выделяют первичный ИЭ (развивается на интактных клапанах) и вторичный ИЭ (возникает на уже поврежденных видоизмененных различными процессами клапанах) [23];
- по характеру течения (определяется клиническими проявлениями и зависит от предшествующего состояния клапана, вида возбудителя и состояния иммунного ответа организма пациента) — острый ИЭ и подострый ИЭ [24];
- по наличию ИЭ в анамнезе выделяют рецидивирующий (повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом менее чем через 6 месяцев после первичного инфицирования) и повторный ИЭ (повторный эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем или тем же возбудителем, но через 6 месяцев и более после первичного инфицирования) [1].
- ИЭ классифицируют по пораженному участку эндокарда [23]:

- ИЭ нативного аортального клапана
- ИЭ нативного митрального клапана
- ИЭ нативного трикуспидального клапана
- ИЭ нативного клапана легочной артерии
- ИЭ нескольких клапанов
- ИЭ пристеночного эндокарда
- ИЭ механического/биологического протеза аортального клапана***
- ИЭ механического/биологического протеза митрального клапана***
- ИЭ механического/биологического протеза трикуспидального клапана***

- ИЭ электрода (ЭКС***/ИКД***/РСТ)

- ИЭ заплаты межпредсердной или межжелудочковой перегородки

- ИЭ сосудистого протеза (СП) (гомографта/аллографта)По форме приобретения выделяют: ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи; нозокомиальный ИЭ (развитие симптомов через 48 часов после госпитализации); внебольничный ИЭ и ИЭ, ассоциированный с внутривенным введением наркотических средств (ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования) [1].

- По критериям Дюка: достоверный (определенный), вероятный, отвергнутый.

Инфекцию внутрисердечных устройств классифицируют [25]:

- Изолированная инфекция ложа ВСУ***: локализованная эритема, отечность, болезненность, локальное повышение температуры в области ложа с отрицательным микробиологическим (культуральным) исследованием крови.
- Изолированная эрозия ложа ВСУ*** вследствии инфекции: устройство и/или электроды выступают из кармана с локальными признаками инфицирования (боль, отек, покраснение, локальное увеличение температуры).
- Бактериемия: положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови без локальных признаков инфицирования кармана генератора ВСУ***.
- Инфекция ложа ВСУ*** с бактериемией: признаки локальной инфекции и положительное (микробиологическое) культуральное исследование крови.
- Инфекция электрода ВСУ***: вегетация на электроде ВСУ*** и положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови.
- Инфекция кармана генератора ВСУ*** с ИЭ ВСУ*** (клапанным/электродным): признаки локальной инфекции и положительное микробиологическое (культуральное) исследование и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- ИЭ ВСУ*** без инфекции кармана генератора ВСУ***: положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- Латентная бактериемия с вероятным ИЭ ВСУ***: отсутствие альтернативного источника инфекции, прекращение бактериемии после удаления ВСУ***.
- Ситуации, в которых ИЭ ВСУ*** не является определенным диагнозом, но не может быть полностью исключен: изолированный ЛИЭ у пациентов с ВСУ***.

- Поверхностная послеоперационная инфекция: инфицирование кожи и подкожной клетчатки в области разреза без поражения более глубоких тканей.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы ИЭ можно разделить на несколько групп:

- Неспецифические общие симптомы, обусловленные системным воспалением и бактериемией: лихорадка (температура тела >38° С), ознобы, спленомегалия, уменьшение массы тела.
- Сердечные проявления обусловлены образованием вегетаций и деструктивными изменениями клапана: новый шум клапанной регургитации (систолический при митральной локализации, протодиастолический при аортальной локализации, систолический при локализации на трикуспидальном клапане), и сердечная недостаточность — одышка, реже отеки нижних конечностей.
- Внесердечные проявления обусловлены кардиогенными эмболиями (инфаркт головного мозга, инфаркт миокарда и др.) или иммуновоспалительными процессами (узелки Ослера, гломерулонефрит, васкулит, артрит и др.).

Инфекционный эндокардит остается сложной диагностической задачей из-за его вариабельной клинической картины. В целом, диагноз ИЭ следует рассматривать у всех пациентов с сепсисом или лихорадкой неизвестного генеза при наличии факторов риска. Инфекционный эндокардит может протекать как острая, быстро прогрессирующая инфекция, так и подострое или хроническое заболевание с низкой температурой, или даже отсутствием лихорадки и неспецифическими симптомами, которые могут ввести в заблуждение или способствовать ошибочной первоначальной оценке. Инфекционный эндокардит также может протекать с осложнениями, имитирующими широкий спектр заболеваний, таких как ревматологические, неврологические, аутоиммунные расстройства или даже злокачественные опухоли, прежде чем будет поставлен диагноз ИЭ. Таким образом, подозрение на ИЭ обычно возникает при лихорадке с положительной культурой крови при отсутствии альтернативного очага инфекции, особенно у пациентов с одним или несколькими факторами риска.

Первоначальная клиническая оценка должна включать оценку кардиологических факторов риска (перенесенный инфекционный эндокардит, клапанные пороки сердца, протезированные клапаны сердца, наличие центральных венозных или артериальных катетеров, имлантируемые внутрисердечные устройства, врожденные пороки сердца) и некардиологических факторов риска (центральные венозные катетеры, внутривенная

наркомания, иммуносупрессия, недавние стоматологические или хирургические вмешательства, недавние госпитализации, заместительная почечная терапия), благоприятные условия для развития инфекции, результаты физического обследования, включая возможные входные ворота инфекции. При осмотре можно выявить различные симптомы и признаки инфекционного эндокардита, однако их отсутствие не должно являться основанием для исключения диагноза, потому что общая чувствительность и специфичность клинических симптомов и признаков низкая. В последнем крупном международном регистре по инфекционному эндокардиту Euro-ENDO, в котором в том числе участвовала РФ, лихорадка (77,7%), возникновение нового шума в сердце (64,5%) и признаки застойной сердечной недостаточность (27,2%) стали наиболее частыми клиническими проявлениями [9]. Спленомегалия встречается до 26% пациентов [15]. Эмболические осложнения могут быть выявлены у 25,3% пациентов, нарушения ритма сердца у 25,3% пациентов, нарушения проводимости сердца - у 11,5% [9, 11]. Некоторые классические признаки наблюдаются редко, особенно при тяжелом течении ИЭ, вызванном *S. aureus*, или в случаях длительного подострого течения (в основном вызванного *Streptococcus spp.*). Среди сосудистых и иммунологических феноменов самыми частыми были подногтевые кровоизлияния [9, 26–28], пятна Рота и гломерулонефрит. Атипичное течение заболевания, может быть, у пожилых или иммунокомпрометированных пациентов [29–31].

Высокая степень клинического подозрения и готовность быстро выполнить нужные обследования для исключения/подтверждения ИЭ на достаточно раннем этапе, должны сформироваться у врача, особенно по отношению к пациентам из группы высокого риска. Также крайне важно информировать пациентов об их возможном риске заболеть ИЭ и его возможных симптомах, при которых необходимо незамедлительно обращаться за медицинской помощью.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика ИЭ включает следующие этапы: уточнение жалоб и сбор анамнеза; повторные измерения температуры тела; физическое обследование; лабораторно-инструментальные исследования: визуализирующие и микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность на первом этапе и поиск осложнений — на втором этапе обследования (по показаниям); исключение альтернативных источников инфекции при необходимости; оценка прогноза на момент установления диагноза.

Критерии установления диагноза

Диагноз ИЭ устанавливается на основании наличия критериев, соответствующих модифицированным критериям Дюка (2023) (Приложение А3/2) или анатомическим данным во время оперативного вмешательства или при аутопсии. Модифицированные критерии Дюка 2023 года включают в себя клинические, инструментальные параметры и результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность.

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ устанавливать диагноз на основании модифицированных критериев Дюка [6].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Мировое сообщество работает с критериями Дюка диагностики ИЭ с 1994 г. Последняя модификация в 2023 году. Чувствительность критериев составляет 80% [6, 32]. Одной из проблем критериев Дюка является низкая диагностическая чувствительность на ранних клинических стадиях заболевания, особенно при ИЭ ПК*** или ИЭ электродов ЭКС*** и ИКД***. В этих случаях ЭхоКГ в 30% случаев неинформативна [33]. В связи с этим критерии Дюка претерпели очередные изменения в 2023 году, связанные с модернизацией и расширением визуализирующих методик (магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ)) для улучшения выявления критериев диагностики: эмболических событий и воспалительных изменений сердца (патологического процесса при ИЭ ПК***, ВСУ*** и в иных сложных ситуациях), и улучшением этиологических критериев с увеличением спектра типичных патогенов ИЭ.*

Выделяют большие и малые модифицированные критерии Дюка 2023 для постановки диагноза ИЭ (Приложение А3/2). Большие критерии ИЭ делятся на критерии

этиологической диагностики (микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность и исследование образцов крови на антитела) и критерии визуализации.

1. Положительное микробиологическое исследование на ИЭ

(а) Типичные возбудители ИЭ из двух отдельных культур крови:

Oral streptococci, Streptococcus gallolyticus (ранее *S. bovis*), группа *HACEK*, *S. aureus, E. faecalis*

(б) Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, из постоянно положительных культур крови:

• ≥2 положительных образцов крови, взятых с интервалом> 12 часов

• все 3 или большинство из ≥ 4 отдельных образцов крови (интервал между первым и последним образцом ≥ 1 часа)

(с) Единственный положительный образец крови на *C. burnetii* или титр антител IgG фазы 1> 1:800

2. Положительная визуализация ИЭ:

Клапанные, периклапанные/перипротезные анатомические и метаболические повреждения протезного материала, характерные для ИЭ, обнаруженные с помощью любого из следующих методов визуализации:

• Эхокардиография (ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ)

• КТ сердца

• 18F-ФДГ ПЭТ/КТ

• ОФЭКТ/КТ с меченными лейкоцитами

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ в качестве основных критериев диагностики устанавливать микробиологический диагноз и визуализировать поражение внутрисердечных структур [4, 6, 34].

РКО I В (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Совершенствование и развитие методов визуализации привело к улучшению качества идентификации вовлечения эндокарда и развития внесердечных осложнений ИЭ [35]. Так, в недавних работах было показано, что применение КТ/МСКТ с/без контрастирования головного мозга, позвоночника, мягких тканекй, органов грудной и брюшной полости, малого таза и сердца (НМУ см. список сокращений)), метода МРТ головного мозга, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами позволили улучшить диагностику таких сосудистых феноменов, как эмболий или микотических аневризм, так же, как и поражения эндокарда. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами подтвердили свою важность в диагностике ИЭ ВСУ*** и ИЭ ПК*** [36–38]. Добавление этих методов визуализации позволило улучшить*

чувствительность модифицированных критериев Дюка 2023 в сложных случаях. Также среди больших критериев Дюка 2023 диагностики ИЭ изменения коснулись этиологического параметра – Enterococcus faecalis был признан типичным патогеном для ИЭ. Полученные данные крупного исследования продемонстрировали, что включение E. faecalis в качестве «типичного» возбудителя ИЭ значительно повысило чувствительность критериев для правильной идентификации определенного (достоверного) ИЭ – с 70% до 96% [39].

Малые критерии Дюка 2023 ИЭ включают следующие положения:

1. Предрасполагающие состояния (т. е. предрасполагающие заболевания сердца с высоким или средним риском развития ИЭ или внутривенное употребление инъекционных наркотиков)

2. Лихорадка: температура >38°C

3. Эмболические осложнения (в том числе бессимптомные, обнаруженные только при визуализации):

• Большие системные и легочные эмболии/инфаркты и абсцессы

• Гематогенные костно-суставные септические осложнения (например, спондилодисцит)

• Микотические аневризмы

• Внутричерепные ишемические/геморрагические поражения

• Конъюнктивальные кровоизлияния

• Пятна Дженуэя

4. Иммунологические критерии:

• Гломерулонефрит

• Узелки Ослера и пятна Рота

• Ревматоидный фактор

5. Микробиологические данные:

• Положительная культура крови, не соответствующая большому критерию

• Серологические доказательства активной инфекции возбудителя, соответствующего ИЭ

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ в качестве дополнительных критериев диагностики учитывать наличие предрасполагающего состояния, продолжительность лихорадки, наличие эмболических событий, иммунологических признаков, а также выявление нетипичных микроорганизмов или микроорганизмов, выделенных нестандартным методом [34, 40, 41].

РКО I B (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *Положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам и клинические признаки остаются ключевыми для диагноза ИЭ. Важное значение приобретает тщательно собранный анамнез с особым акцентом на поиск кардиологических проблем, выявление предрасполагающих социальных факторов и патологии внутренних органов. Следует помнить, что в настоящее время ИЭ отличается стертой малосимптомной клинической картиной, часто с одним наиболее ведущим симптомом, а иногда и полностью бессимптомным течением. В связи этим особое значение приобретает поиск «немых» форм сосудистых и иммунологических феноменов с применением современных методов диагностики (МРТ с/без контрастирования, КТ/МСКТ с/без контрастирования или 18F-ФДГ ПЭТ/КТ). Простым и доступным маркером, относящимся к иммунологическим феноменам, является РФ. При отрицательных или неинформативных/недостоверных микробиологических (культуральных) исследованиях крови на стерильность показано применение дополнительных методов этиологической диагностики. Молекулярные методы (полимеразная цепная реакция, секвенирование и др.) образцов крови, тканей резецированных клапанов или эмболического материала показали высокую диагностическую эффективность в отношении ИЭ с неизвестной этиологией. При этом чувствительность колеблется от 41% до 96%, а специфичность от 90% до 100% [42, 43]. Более того в крупном исследовании было показано, что молекулярно-биологические методы значительно меньше зависят от предшествующей антибактериальной терапии [44].*

- Рекомендовано всех пациентов с подозрением на ИЭ классифицировать на основании выявленных модифицированных критериев Дюка 2023 на достоверный (определенный), вероятный и отвергнутый (недостоверный) ИЭ (Приложение Б1-Б3, приложение А3/3) [4, 6, 32, 34, 40].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В Приложении Б1-Б3 представлены диагностические алгоритмы на основании модифицированных критериев Дюка 2023 для разных вариантов ИЭ – ИЭ нативного клапана, ИЭ протеза клапана, ИЭ внутрисердечного устройства. Наибольшее значение в диагностике ИЭ принадлежит ЭхоКГ и микробиологическому (культуральному) исследованию крови на стерильность. В случае, если диагноз ИЭ стратифицируется как «возможный» или даже «недостоверный», но сохраняется высокий уровень клинической вероятности, следует повторить ЭхоКГ (с применением разных методик трансторакальное ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ)/чреспищеводное ЭхоКГ (ЧП*

ЭхоКГ) в динамике) и исследование образцов крови (с применением дополнительных методов — полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунохимические методы), а также использовать методы визуализации для оценки поражения сердца (КТ сердца, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами) и поиска бессимптомных эмболических событий (МРТ с/без контрастирования, КТ/МСКТ с/без контрастирования или 18F-ФДГ ПЭТ/КТ). Этиологические и инструментальные методы играют важную роль в диагностике ИЭ, но не заменяют клинического решения мультидисциплинарной команды («Команды эндокардита»).

*Патоморфологические данные пораженного клапана/ВСУ***, полученные во время хирургического вмешательства/аутопсии, являются наиболее достоверными критериями ИЭ. Выделяют следующие патологоанатомические критерии:*

- ❖ *микроорганизмы, выявленные при микробиологическом (культуральном) исследовании ткани иссеченного клапана или при гистологическом исследовании вегетаций, фрагментов вегетаций в периферических органах или образца внутрисердечного абсцесса, и/или*
- ❖ *патоморфологические изменения в тканях иссеченного клапана, вегетациях или внутрисердечном абсцессе, гистологически подтверждающие активный воспалительный процесс.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ или подозрением на ИЭ при доступности интраоперационного/аутопсийного материала выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала для подтверждения диагноза ИЭ и определения активности ИЭ [41].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Исследование удаленного клапана целесообразно проводить во всех случаях. Вегетации не всегда определяются на клапанах при ИЭ, в связи с чем участки клапанов, подозрительные на наличие поражения, должны подвергаться гистологическому исследованию, при этом характер воспаления будет варьировать в зависимости от этиологического агента. Идентификация возбудителя с поверхности ткани клапана или из вегетаций имеет важное значение для диагностики ИЭ и определения необходимости продолжения АБТ.*

- Рекомендовано пациентов с активным ИЭ наблюдать междисциплинарной командой («Команда эндокардита») [45–47].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *«Команда эндокардита» включает в себя врача-кардиолога, врача — сердечно-сосудистого хирурга, врача-инфекциониста, врача клинической*

лабораторной диагностики, врача-бактериолога или врача-медицинского микробиолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-клинического фармаколога, врача функциональной диагностики (ЭхоКГ, МРТ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и радиоизотопные методы исследования), Приложение А3/4. Кроме того в состав специалистов «Команды эндокардита» могут быть привлечены при необходимости – врач-нефролог, врач-гериатр, врач-психиатр-нарколог и другие специалисты соответственно рассматриваемой клинической ситуации. Создание многопрофильных бригад по лечению ИЭ в соответствии действующими клиническими рекомендациями привело к более ранней и точной диагностике основного заболевания и его осложнений, единообразию назначения антибактериальной терапии и оптимизации сроков хирургического вмешательства [45—49]. Бригады по лечению ИЭ должны встречаться регулярно и работать в соответствии со стандартными операционными процедурами и действующими клиническими рекомендациями. При этом следует рассмотреть возможность проведения еженедельных встреч для обсуждения ранее наблюдаемых и вновь поступивших пациентов. В центрах, где нет «Команды эндокардита», возможно создание кардиокоманды, включающей, помимо лечащего врача, врача-кардиолога с опытом ведения пациентов с ИЭ, специалиста по инфекционным заболеваниям и/или врача-бактериолога или врача-медицинского микробиолога и врача-клинического фармаколога.

- Рекомендовано пациентов с ИЭ и неблагоприятным прогнозом наблюдать в многопрофильном стационаре с возможностью хирургического вмешательства [6].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Для ведения пациентов необходим очень высокий уровень квалификации врачей. Раннее обсуждение пациентов ИЭ с врачами — сердечно-сосудистыми хирургами считается обязательным во всех случаях осложненного течения ИЭ (СН, абсцессы сердца или эмболические осложнения), так как около половины пациентов с ИЭ подвергаются хирургическому вмешательству в период госпитализации. Командный подход для ведения пациентов с ИЭ внедрен в европейских странах и рекомендован с доказательностью IB Рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американского кардиологического колледжа по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца и ЕОК по ведению больных с ИЭ [6, 35].*

2.1. Жалобы и анамнез

Основными жалобами больных ИЭ являются длительное повышение температуры тела, как правило, с ознобами и ночной потливостью, отсутствие аппетита,

снижение веса. Сбор анамнеза при подозрении на ИЭ должен обязательно включать информацию о наличии: предшествующего заболевания сердца; протезов клапанов или ВСУ***; факторов, связанных с парентеральным введением препаратов/наркотиков; о выполнении инвазивных вмешательств (стоматологических, на мягких тканях, больших операций и т. п.); формы клинической манифестации.

- Рекомендовано у пациентов с подозрением на ИЭ собирать полный медицинский и эпидемиологический анамнез для выявления предрасполагающих состояний и возможных источников инфекции [9, 19, 50].

РКО I B (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с подозрением на ИЭ учитывать все жалобы, даже те, которые могут явно не относиться к инфекционному заболеванию [9, 19].

РКО I C (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Иные жалобы обусловлены формой клинической манифестации, так называемые «Маски эндокардита»: кардиологическая (ИМ, нарушения ритма); неврологическая (инфаркт мозга, менингит, субарахноидальное кровоизлияние); почечная (инфаркты почек, абсцессы, нефрит); анемия; сосудистая (геморрагический васкулит, эмболия в артериальном русле).*

2.2. Физическое обследование

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИЭ выполнение физикального обследования при приеме (осмотр, консультация) врача-терапевта первичном и/или приеме (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичном и/или приеме (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичном с целью верификации диагноза в рамках первичной-медико санитарной помощи [1, 4, 15, 51].

ЕОК I C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ определение антропометрических данных для выявления снижения веса, проведение осмотра кожных покровов и слизистых для выявления сыпи петехиальной и/или геморрагической, пятен Лукина, узелков Ослера, изменения пальцев по типу «барабанных палочек», осмотра глазного дна для выявления пятен Рота, оценка неврологического статуса и когнитивной функции, пальпация и аускультация сердца для выявления патологических/вновь появившихся шумов, пальпация пульса на периферических артериях для выявления эмболий, осмотра опорно-двигательного аппарата для диагностики артритов, пальпация

и аускультация брюшной полости для выявления гепатомегалии, спленомегалии, изменений перистальтики [1, 4, 15, 51].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *В наиболее крупном Европейском регистре по ИЭ (EURO-ENDO, 2019 г.) наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (77,7%), шумы в сердце (64,5%) и застойная СН (27,2%) [9]. Эмболические осложнения выявлены у 25,3% больных, нарушения проводимости в сердце — у 11,5%. Шумы в сердце обнаруживаются у 85% пациентов, не менее 25% имеют эмболические осложнения на момент постановки диагноза ИЭ. Классические признаки ИЭ встречаются реже. Эмболы в головной мозг, легкие или селезенку обнаруживаются у 30% пациентов. Часто ИЭ ими манифестирует. У внутривенных наркоманов инфаркт-пневмонию диагностируют в 60–80% случаев. Часто отмечается нетипичная клиническая картина с моносимптомным течением. У пожилых пациентов или имеющих иммунодефицит ИЭ протекает стерто, у молодых лиц — с яркой клинической картиной [29–31].*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и неврологической симптоматикой исключать наличие внутричерепных микотических (грибовидных) аневризм [52].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 3)

Комментарий. *Клиническая картина очень разнится (очаговый неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, судороги), потому визуализация должна выполняться систематически для выявления внутричерепных микотических (грибовидных) аневризм во всех случаях ИЭ с неврологическими симптомами.*

Изменения со стороны скелетно-мышечной системы относятся к частым проявлениям ИЭ. Симптомы со стороны мышц и скелета (артралгия, миалгия, боль в спине) часто возникают при ИЭ. Ревматологические проявления могут быть первым признаком ИЭ и быть причиной трудностей диагностики, особенно если типичные проявления ИЭ стерты или выявлен высокий титр связанных с инфекцией антител (например, положительный тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Артралгия возникает примерно у 10% пациентов, тогда как миалгия — у 12–15%. Боль в спине развивается примерно в 13% случаев. Поясничная боль — самый частый симптом ИЭ при остеомиелите позвоночника. Периферический артрит возникает примерно в 14% случаев. Распространенность спондилодисцита у пациентов с ИЭ составляет 1,8–2,5%. Таким образом для своевременной диагностики ИЭ важное значение имеет высокий индекс подозрения и низкий порог для выполнения необходимых исследований, особенно в группах пациентов высокого риска, таких как пороки сердца или

протезированные клапаны. Важное значение имеет информирование о риске развития ИЭ пациентов, которым следует знать о первых и специфичных проявлениях болезни для своевременного обращения за медицинской помощью.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Для установления диагноза ИЭ в качестве дополнительного малого критерия может быть использован только один маркер — ревматоидный фактор (РФ). Однако иные лабораторные маркеры необходимы для оценки тяжести заболевания, активности воспалительного процесса, диагностики осложнений, дифференциальной диагностики с небактериальным тромботическим эндокардитом (НБТЭ) и диагностики сопутствующей патологии, влияющей на эффективность лечения и качество жизни пациента.

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИЭ с целью диагностики проведение общего (клинического) анализа крови, определение маркеров воспаления (исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови), исследование уровня креатинина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови в рамках первичной-медико санитарной помощи [4, 41, 53].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ проведение общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови и/или развернутого общего (клинического) анализа крови с исследованием уровня общего гемоглобина в крови и гематокрита, исследованием уровня эритроцитов в крови, исследованием уровня лейкоцитов в крови, исследованием уровня тромбоцитов в крови, исследованием скорости оседания эритроцитов в рамках первичного обследования, при поступлении, еженедельно в стационаре и в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в 12 месяцев с целью уточнения степени активности заболевания и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс [4, 41].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ проведение биохимического анализа крови общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, хлоридов, глюкозы, исследование уровня креатинина в крови (Скр), общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови , определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар,

еженедельно в стационаре и в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в 12 месяцев для оценки почечной и печеночной функции и оценки воспаления [4, 41, 53].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ рассмотреть возможность исследования уровня холестерина в крови, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) и триглицеридов (ТГ) в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в 12 месяцев для определения тяжести заболевания, риска сопутствующего атеросклероза и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс и, при необходимости, коррекции терапии [4, 41].

РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ рассмотреть возможность исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, исследование уровня прокальцитонина в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее не менее 1 раза в 12 месяцев с целью стратификации риска летальности [4, 41].

РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ рассмотреть возможность исследования уровня прокальцитонина в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар [4, 41].

РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), определение концентрации Д-димера в крови (Д-димер), исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар для диагностики нарушений гемостаза и прогноза риска кровотечений [4, 41].

РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ и анемией тяжелой или средней степени тяжести, а также при подозрении на кровотечение определение основных групп крови по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор), фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител при поступлении в

стационар для решения вопроса о переливании одногрупповой эритроцитарной массы [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови, антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее не менее 1 раза в 12 месяцев для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, сифилисом [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ рассмотреть возможность определения содержания РФ в крови, исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови, уровня C3 фракции комплемента, уровня C4 фракции комплемента в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар для диагностики иммунных осложнений [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Кроме РФ, относящегося к малым критериям ИЭ, ни один из маркеров не относится к диагностически специфичным для ИЭ, но активно применяются для стратификации риска в хирургических шкалах при ИЭ, например, клиренс Скр для EuroSCORE II — Европейская система оценки операционного сердечного риска. Лабораторные данные позволяют судить об эффективности проводимой терапии (маркеры воспаления). Динамика уровня Скр/ скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применяется для оценки функции почек в рамках нефропатии при основном заболевании, а также для контроля доз антибактериальных препаратов системного действия, особенно обладающих нефротоксичностью. СРБ и PCT являются наиболее широко оцениваемыми биомаркерами в рандомизированных клинических исследованиях по рациональному использованию антибактериальных препаратов системного действия и реальной клинической практике. К сожалению, ни один биомаркер не обладает достаточной точностью для диагностики сепсиса или специфичностью для ИЭ. Таким образом основная роль биомаркеров заключается в облегчении первоначальной стратификации риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИЭ и мониторинге ответа на антибиотикотерапию.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ рассмотреть возможность определения расчетных индексов воспаления – соотношение нейтрофил/лимфоцит (НЛИ), соотношение тромбоцит/лимфоцит (ТЛИ) и системного иммуновоспалительного индекса (СИВИ) (нейтрофил*тромбоцит/лимфоцит) при поступлении в стационар и в динамике для определения риска неблагоприятного исхода [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Серия российских и зарубежных исследований показали высокую прогностическую ценность расчетных индексов воспаления у пациентов с ИЭ. Hu W. et al. (2022 г., Китай) отметили, что СИВИ является независимым предиктором ЭС при ИЭ [ОШ 6,93 (95% ДИ 1,035–46,318), p=0,046] [54]. Agus H.Z. et al. (2020 г., Турция) показали, что по данным ROC-анализа пороговое значение СИВИ для прогнозирования госпитальной летальности составляет 2314,0 (AUC 0,641, p=0,019) с чувствительностью 33%, специфичностью 91% [55]. В российском когортном исследований Котовой Е. О. и соавт. (2023 г.) показано, что высокий риск госпитальной летальности отмечен при значениях НЛИ ≥20,0 [ОШ 9,5 (95% ДИ 1,83-49,37), p=0,007], СИВИ ≥2314,0 [ОШ 5,86 (95% ДИ 1,98-17,28), p=0,001], ТЛИ ≤82,0 [ОШ 3,5 (95% ДИ 1,4-9,1), p=0,01] [56].*

2.3.1. Микробиологическая (культуральная) диагностика

Инфекционный эндокардит с положительной гемокультурой

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ выполнять трехкратное микробиологическое (культуральное) исследование венозной крови на стерильность с интервалом между первым и последним не менее 1 часа, или 2 и более микробиологических исследования с интервалом в 12 часов для идентификации возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [4, 41, 57–60].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Трехратное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность следует производить как можно раньше после появления клинических симптомов; предпочтительно до назначения АБТ. Если пациент уже получает АБТ, информативность исследования можно повысить, проводя взятие крови на стерильность перед очередным введением дозы антибактериального препарата системного действия, используя флаконы промышленного производства для гемокультуры. Для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность проводится взятие не менее 3 образцов крови с интервалом 30 минут.*

Материал следует забирать путем пункции периферической вены (не через венозный катетер ввиду риска контаминации), используя все аспекты стерильной техники забора. Объем пробы зависит от используемых флаконов для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, но для взрослых, как правило, составляет 10 мл на флакон, при каждом исследовании предполагается использование двух флаконов (для аэробных и анаэробных микроорганизмов). При отсутствии анаэробной среды допустимо использование двух аэробных флаконов на одну пробу. Однократный положительный результат микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность следует оценивать с осторожностью при выставлении диагноза ИЭ. Микробиологическая лаборатория должна быть предупреждена о клиническом подозрении на ИЭ. Через 48–72 часа АБТ нужно повторить микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность для оценки эффективности лечения [60, 61].

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ получать образцы крови для микробиологического (культурального) исследования на стерильность до назначения АБТ, без ожидания пиков температуры [4, 41, 58–61].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

- **Комментарий.** *Бактериемия при ИЭ практически постоянна и имеет две особенности: (i) нет смысла откладывать взятие крови до момента достижения пика повышения температуры тела; (ii) почти все посевы крови во время бактериемии положительны. Для улучшения качества диагностики применяются современные системы для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, позволяющие выявить рост большинство значимых возбудителей ИЭ. Для минимизации влияния АБТ на результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность возможно временное прекращение приема АБТ на несколько дней (при стабильном состоянии пациента) и/или использование для микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность специальных флаконов, содержащих сорбенты для антимикробных субстанций. После выявления роста микроорганизмов во флаконе необходимо провести окраску по Граму и сообщить полученные предварительные результаты врачу. Далее необходимо выполнить идентификацию возбудителей и определение их чувствительности к антимикробным химиотерапевтическим препаратам. Данная процедура с момента доставки флаконов в лабораторию до полученя окончательных результатов исследования*

обычно занимает 2–3 дня, но может быть и длительнее в случае наличия медленно растущих микроорганизмов [60, 61].

- Рекомендовано пациенту с ИЭ для ускорения процесса идентификации микроорганизмов рассмотреть возможность применения методов на основе времяпролетной масс-спектрометрии [60, 62–64].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой

Культуронегативный инфекционный эндокардит/инфекционный эндокардит с отрицательной культурой крови (гемокультурой) (КНИЭ) относится к ИЭ, для которого не обнаружен возбудитель методами рутинного микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность. Он встречается 7–35,4% случаев ИЭ и представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему (Приложение Б4).

- Рекомендовано у всех пациентов с ИЭ предпринять все возможные усилия для выявления и идентификации возбудителя. Если возбудитель не выявляется при рутинном микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность, рекомендовано вести такого пациента как больного с КНИЭ [61, 65, 66].

РКО I С (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *КНИЭ обычно обусловлен предшествующей АБТ (определяя необходимость отмены АБТ и повторного микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность) или может быть ассоциирован с трудно- или некультивируемыми микроорганизмами (например, некоторыми микромицетами или бактериями, выделение которых требует специальных сред и/или характеризующихся медленным ростом) [61, 65, 66].*

- Рекомендовано пациентам с КНИЭ в соответствии с локальной эпидемиологической ситуацией и/или индивидуальными факторами риска проводить определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.) в крови, определение антител к бруцеллам (*Brucella* spp.) в крови, определение антител к бруцеллам (*Brucella* spp.) в реакции агглютинации Хеддльсона, определение антител к бруцеллам (*Brucella* spp.) в реакции агглютинации Райта, определение суммарных антител к бруцеллам (*Brucella* spp.), определение антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgM фаза 2 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgG фаза 2 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение IgG фаза 1 антител к коксиелле Бернета (*Coxiella burnetii*) в крови, определение антител к *Legionella pneumophila* в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови и/или

исследование образцов крови с использованием молекулярных методов (ПЦР, ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру) для выявления ДНК *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp*., Brucella* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp. [61, 67–69]. Смотри Приложение А3/5.

РКО I С (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Для диагностики КНИЭ важное значение приобретают иммунохимические методы (преимущественно для выявления антител к Coxiella burnetii, Bartonella* spp., *Brucella* spp*.), а также молекулярные методы (например, ПЦР). Возможно проведение видоспецифичной ПЦР для выявления конкретного возбудителя или, в случае неэффективной этиологической диагностики на предыдущих этапах, проведение родоспецифичной ПЦР с последующей идентификацией до вида (для выявления ДНК широкого спектра микроорганизмов, включая Streptococcus gallolyticus и Streptococcus mitis, Enterococcus* spp*., S. aureus и др.). По данным крупного российского исследования добавление ПЦР-исследования к стандартному алгоритму этиологической диагностики у пациентов с ИЭ позволило увеличить частоту определения этиологии ИЭ на 30%, особенно при ИЭ ПК*** и ИЭ ВСУ*** [43]. Все случаи КНИЭ следует вести совместно с врачом — клиническим фармакологом.*

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ИЭ и отсутствием микробиологического диагноза по данным всех доступных методов рассмотреть диагноз НБТЭ при наличии тромботических масс на клапане [70, 71].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *При подозрении на НБТЭ необходимо дообследование на аутоиммунные заболевания с использованием методов обнаружения антинуклеарных антител или АФС [исследование уровня альфа-1-гликопротеина (орозомукоида) в крови, определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену], а у пациентов с установленным ксенобиопротезом (биопротез сердечного аортального клапана/протез аорты из ксеноматериала***) — поиск маркеров аллергического ответа и антител к компонентам клапана [71, 72].*

Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала клапанов/искусственного материала

Исследование удаленного клапана или фрагментов эмболов остается золотым стандартом диагностики ИЭ.

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ в случае наличия аутопсийного/интраоперационного материала выполнять патологоанатомическое и микробиологическое (культуральное) исследование биопсийного (операционного) материала для подтверждения диагноза и определения активности ИЭ [41, 73, 74].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Все образцы тканей, которые были удалены во время хирургической процедуры иссечения сердечных клапанов для микробиологического исследования должны собираться в стерильный контейнер без фиксирующей или питательной среды. Материал сердечного клапана, полученный при операции, должен обязательно подвергаться патолого-анатомическому исследованию биопсийного (операционного) материала, микробиологическому (культуральному) исследованию на стерильность (НМУ: микробиологическое (культуральное) исследование биоптата сердечного клапана на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; микробиологическое (культуральное) исследование биопротеза сердечного клапана на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; микробиологическое (культуральное) исследование биоптата на мицелиальные грибы; микробиологическое (культуральное) исследование биоптата на дрожжевые грибы) с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, при необходимости в сочетании с ПЦР-диагностикой.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Визуализация, в частности, ЭхоКГ, играет ключевую роль в диагностике и ведении пациента с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, динамики лечения, в том числе после хирургического вмешательства. ЭхоКГ особенно полезна для первичной оценки риска эмболии и тактики лечения ИЭ. ЧП ЭхоКГ играет важную роль как до, так и во время операции (интраоперационная ЧП ЭхоКГ). Оценка пациентов с ИЭ не лимитирована только привычной ЭхоКГ. Она может включать прицельную рентгенографию органов грудной клетки, КТ/МСКТ, МРТ, ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ или другие методы функциональной визуализации.

2.4.1. Эхокардиографическое исследование

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИЭ выполнять ТТ ЭхоКГ как способ визуализации первого выбора [75–82].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетация, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция протезированного клапана. Важное значение имеет размер вегетаций, является ключевым показателем, определяющим показания к кардиохирургическому лечению. В Приложении А3/6 приведены анатомические и ЭхоКГ определения, в Приложении Б5 — алгоритм выполнения ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ во время проведения ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ оценивать размер и функцию левого желудочка, выполнять количественную оценку клапанной регургитации и/или стеноза, оценивать функцию правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, наличие и количественную оценку перикардиального выпота для оценки степени тяжести клапанных пороков сердца и определения показаний к оперативному лечению [82, 83].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИЭ и отсутствием изменений/неинформативными данными ТТ ЭхоКГ выполнять ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза [8, 79, 82–84].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *ЧП ЭхоКГ полезна в широком спектре клинических сценариев ввиду ограничений ТТ ЭхоКГ для диагностики периклапанных осложнений, небольших вегетаций, ИЭ ПК*** и вегетаций, связанных с ВСУ***. ЧП ЭхоКГ настоятельно показана пациентам с неубедительными данными ТТ ЭхоКГ, пациентам с отрицательной ТТ ЭхоКГ и высоким подозрением на ИЭ, а также пациентам с положительной ТТ ЭхоКГ для подтверждения локальных осложнений.*

- Рекомендовано всем пациентам с протезированным клапаном или ВСУ*** и подозрением на ИЭ выполнять ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ [79].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *В диагностике вегетаций на нативных и протезированных клапанах чувствительность ТТ ЭхоКГ составляет 70% и 50%, ЧП ЭхоКГ — 96% и 92% соответственно. Специфичность для обоих методов около 90%.*

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ИЭ и исходно отрицательными результатами исследования ЭхоКГ через 5–7 дней повторить ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ [76, 85, 86].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *В случаях исходно отрицательных данных повторная ТТ ЭхоКГ/ЧП ЭхоКГ выполняется спустя 5–7 дней, если клинически подозрение*

*сохраняется, или даже раньше, если выявлен S. aureus [85]. Другие методы визуализации также следует применять в такой ситуации (см. Раздел 2.6.2–2.6.4). Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии предшествовавшего поражения клапанов (пролапс МК, дегенеративные кальцифицированные участки), на протезах клапанов, при небольшом (<2–3 мм) размере вегетаций, при недавней эмболизации и ИЭ без образования вегетаций. Диагноз может быть особенно сложным при вовлечении в ИЭ ВСУ***, даже при применении ЧП ЭхоКГ. Ошибочный диагноз ИЭ может быть поставлен в связи с трудностями дифференциальной диагностики вегетаций от тромбов, лямблиозных наростов, пролапса створки клапана, разрыва хорды, волчаночных (Либмана–Сакса) поражений, волокон и нитей, первичного АФС, ревматоидных поражений и старческих наложений на клапанах. Потому данные ЭхоКГ следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание клиническую картину и вероятность ИЭ.*

- Рекомендовано пациентам с бактериемией, вызванной *S. aureus*, *E. faecalis* и некоторыми видами стрептококков выполнять ТТ ЭхоКГ для исключения ИЭ [87–90].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 2)

Комментарий. *Для пациентов с бактериемией, вызванной S. aureus, E. faecalis* и некоторыми видами стрептококков *ЭхоКГ показана в связи с частым наличием ИЭ в такой ситуации, а также ввиду вирулентности этих патогенов и их разрушительных эффектов при поражении сердца. У таких пациентов оба варианта ЭхоКГ следует применять соответственно индивидуальным факторам риска (ФР) и особенностям происхождения бактериемии.*

- Рекомендовано пациентам с определенным диагнозом спондилодисцита/остеомиелита выполнение ЭхоКГ для поиска ИЭ [4, 91, 92].

ЕОК нет (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Одним из наиболее частых осложнений ИЭ со стороны скелета является развитие гнойного остеомиелита позвоночника, часто на фоне стрептококковой или стафилококковой инфекции.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ и выявленными изменениями по данным ТТ ЭхоКГ выполнение ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ, исключая ИЭ единственного нативного ТК при хорошем качестве визуализации и непротиворечивых данных ТТ ЭхоКГ [76, 79, 82, 83].

ЕОК I C (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *ЧП ЭхоКГ следует также выполнять пациентам с положительным результатом ТТ ЭхоКГ, чтобы исключить местные осложнения.*

- Рекомендовано пациентам с осложненным течением ИЭ как можно быстрее выполнить повторную ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ (при возникновении нового шума в сердце, эмболии, при сохранении лихорадки, нарастании признаков СН, атриовентрикулярной блокаде) для выявления внутрисердечных осложнений [76, 79, 82-84, 86, 93].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *Чувствительность ТТ ЭхоКГ для диагноза абсцесса около 50%, в сравнении с 90% для ЧП ЭхоКГ. Специфичность выше 90% для обоих методов [87]. Небольшие абсцессы идентифицируются с трудом, особенно на ранней стадии заболевания, в послеоперационном периоде и при наличии протеза клапана. ИЭ должен всегда подозреваться при обнаружении парапротезной регургитации, даже при отсутствии ЭхоКГ-признаков ИЭ [76].*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ выполнять повторную ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ во время периода наблюдения в целях выявления новых субклинических осложнений и контроля за размерами вегетаций. Время и способ ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ) зависят от исходных данных, типа микроорганизма и исходного ответа на терапию [4, 76, 79, 83, 84, 86, 93, 94].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *ЭхоКГ в динамике является обязательной для выявления осложнений и оценки ответа на терапию.*

- Рекомендовано пациентам с ранним послеоперационным ИЭ протезированного клапана стафилококковой этиологии проводить ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ 1 раз в 3–5 дней для анализа динамики течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций [76, 79, 83].

ЕОК IIa B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ после завершения курса АБТ выполнять ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ) для оценки морфологии и функции клапанов и сердца, сократительной способности левого и правого желудочков [76, 79, 95].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ проведение ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ через 1, 3, 6 и 12 месяцев в течение первого года для контроля течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций [76, 79, 82, 83].

РКО I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ проведение ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ перед переходом от внутривенной терапии антибактериальными препаратами

системного действия к пероральной для контроля течения ИЭ, оценки размера, подвижности и эхогенности вегетаций, наличия осложнений [6, 35, 96].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий: *Результаты наиболее крупного исследования по изучению возможности перевода пациентов с ИЭ с внутривенного введения антибактериальных препаратов системного дейтсвия на пероральные схемы антибактериальной терапии продемонстрировали безопасность и эффективность такой тактики у стабильных пациентов с левосторонним ИЭ. Одним из критериев перевода являлось отсутствие структурных и функциональных изменений в сердце при ЭхоКГ.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ перед операцией выполнять интраоперационную ЧП ЭхоКГ для уточнения локализации, размеров, подвижности, эхогенности вегетаций, наличия осложнений [76, 79, 82, 83, 97, 98].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ при сложностях визуализации или перед подготовкой к реконструктивной операции при доступности метода в центре рассмотреть возможность выполнения трехмерной (3D) ЧП ЭхоКГ в реальном времени [82, 86, 99, 100].

РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

Комментарий. *3D ЧП ЭхоКГ в реальном времени позволяет анализировать 3D-объемы структур сердца в любом возможном ракурсе. Недавнее исследование показало, что обычная ЧП ЭхоКГ недооценивает размеры вегетаций, и что 3D ЧП ЭхоКГ — более уместная методика для анализа морфологии вегетаций и их размеров, лучше, чем обычная ЧП ЭхоКГ, оценивает эмболический риск при ИЭ. 3D ЧП ЭхоКГ, в частности, полезна в оценке перивальвулярного распространения инфекции, дисфункции протеза клапана и перфорации клапана. Хотя в клинической практике 3D ЧП ЭхоКГ выполняется все чаще наряду с обычной ЧП ЭхоКГ, этот метод сегодня следует рассматривать как дополняющий стандартную ЭхоКГ для большинства ситуаций.*

2.4.2. Компьютерная томография

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и подозрением на параклапанные осложнения рассмотреть возможность выполнения спиральной КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией с внутривенным контрастированием для диагностики абсцессов/псевдоаневризм/фистул [93, 101–104].

ЕОК I B (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Спиральная КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией применяется у больных ИЭ для выявления абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью,*

одинаковой в сравнении с ЧП ЭхоКГ, и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессы и фистулы.

- Рекомендовано пациентам с ИЭ АК с вовлечением аорты перед хирургическим вмешательством выполнять КТ-ангиографию (по НМУ: компьютерно-томографическая ангиография грудной аорты, компьютерно-томографическая ангиография брюшной аорты) для определения размеров, анатомии луковицы аорты и восходящего отдела для планирования объема хирургического вмешательства [101, 105, 106].

РКО I B (УУР B, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ выполнение спиральной КТ легких для выявления абсцессов и инфарктов легких [107, 108].

ЕОК нет (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК*** выполнение спиральной КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией с внутривенным контрастированием для оценки парапротезных осложнений [93, 103, 104, 109, 110].

ЕОК I B (УУР A, УДД 1)

Комментарий. *При оценке дисфункции протеза клапана спиральная КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией эквивалентна или лучше, чем ЭхоКГ, для обнаружения связанных с протезом вегетаций, абсцессов, псевдоаневризм и дисфункции. Однако крупные сравнительные исследования двух этих методов не проводились, и ЭхоКГ следует выполнять в первую очередь.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ для быстрой диагностики неврологических осложнений проведение КТ головного мозга [108, 110, 111].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Известна более высокая чувствительность МРТ в сравнении с КТ для выявления поражения головного мозга у пациентов с ИЭ. Тем не менее больному в критическом состоянии более уместно и практично выполнить КТ, особенно если МРТ недоступно.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и подозрением на микотические аневризмы или перед хирургическим вмешательством выполнение КТ-ангиографии сосудов головного мозга для исключения микотической аневризмы [108, 111].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *КТ - ангиография сосудов головного мозга дает полную визуализацию внутричерепных сосудов с чувствительностью 90% и специфичностью*

86% и не имеет большой нагрузки контрастным средством, не принося риска постоянного неврологического дефицита, который возможен при обычной цифровой субтракционной ангиографии [111]. Если обнаружено субарахноидальное и/или интрапаренхимное кровоизлияние, другие методы сосудистой визуализации (например, ангиография (НМУ: ангиография внутренней сонной артерии, ангиография наружной сонной артерии, ангиография общей сонной артерии)) могут потребоваться для подтверждения или исключения микотической аневризмы, если она не обнаружена на КТ ангиографии сосудов головного мозга Контрастная КТ/МСКТ имеет высокую чувствительность и специфичность для диагностики абсцессов селезенки, головного мозга и других органов; однако дифференциальный диагноз с инфарктом иногда проблематичен. КТ/МСКТ с контрастированием дает быстрый и качественный результат в исследовании системного артериального бассейна. Детальная мультиплоскостная 3D контраст-усиленная ангиографическая реконструкция позволяет картировать сосуды, идентифицировать и описывать периферические сосудистые осложнения ИЭ и динамически наблюдать за ними.

- Рекомендовано пациентам с ИЭ в рамках предоперационной подготовки рассмотреть выполнение компьютерно-томографическая коронарография в качестве альтернативой неинвазивной оценки коронарной анатомии и диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) перед кардиохирургическим вмешательством [112].

РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с сомнительным/неподтвержденным диагнозом ИЭ рассмотреть выполнение КТ/МСКТ с/без контрастирования для поиска альтернативных очагов инфекции [113].

ЕОК IIb B (УУР C, УДД 4)

2.4.3. Магнитно-резонансная томография

- Рекомендовано рассмотреть возможность выполнения пациентам с ИЭ в диагностических целях (для выявления малого критерия Дюка) или перед хирургическим вмешательством МРТ головного мозга для диагностики «немых» форм церебральных осложнений [93, 114–118].

ЕОК IIb B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *МРТ обладает более высокой чувствительностью в отношении обнаружения мозговых последствий ИЭ, чем КТ. Различные исследования, применявшие для диагностики церебральных осложнений МРТ в период острого течения ИЭ, выявляли патологию в 60–80% случаев. Несмотря на неврологические симптомы, большинство*

аномалий имели ишемическую природу (в 50–80% случаев), при этом небольшие локальные поражения преобладали над более крупными очагами инфаркта. Менее чем у 10% пациентов были выявлены иные поражения: паренхиматозные или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы и микотические аневризмы. Повторное выполнение МРТ головного мозга вносит вклад в диагностику ИЭ, поскольку входит в малые диагностические критерии по классификации Дюка у пациентов с вовлечением головного мозга, но отсутствием мозговой симптоматики. В одном исследовании диагностированные МРТ признаки позволили увеличить число больных с установленным диагнозом ИЭ на 25%, то есть улучшили диагностику при исходно неопределенной ситуации. Мозговые микрокровоизлияния обнаруживаются у 50–60% пациентов, представляют собой небольшие участки отложения гемосидерина и рассматриваются как патология мелких сосудов. Недостаточная степень соответствия между микрокровоизлияниями, а также различия в их предсказательной ценности позволяют считать, что причина их не эмболическая. Хотя ИЭ и наличие микрокровоизлияний сильно взаимосвязаны, они не должны рассматриваться как малый критерий по классификации Дюка [119].

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ с неврологической симптоматикой выполнять МРТ головного мозга [115–120].

ЕОК I B (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *МРТ головного мозга в основном показывает изменения у пациентов с ИЭ, имеющих мозговую симптоматику. Чувствительность МРТ выше, чем у КТ, для определения основного поражения, в частности в отношении инфаркта головного мозга, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и энцефалопатии. МРТ может также выявлять дополнительные церебральные поражения, которые не проявляются клинически. МРТ головного мозга не влияет на диагноз ИЭ у больных с неврологической симптоматикой, так как один малый критерий Дюка у них уже есть, однако МРТ может повлиять на стратегию лечения, в частности, на срок хирургического вмешательства. У пациентов без неврологической симптоматики МРТ указывает на поражения головного мозга как минимум в половине случаев; в основном это участки ишемии. МРТ головного мозга дает возможность лучше понимать структуру поражений у пациентов с ИЭ и неврологической симптоматикой, тогда как влияние ее на установление диагноза ИЭ более выражено при неопределенности и отсутствии неврологических симптомов.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ рассмотреть возможность выполнения МРТ органов брюшной полости для выявления поражения паренхиматозных органов [108].

ЕОК IIb B (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *МРТ органов брюшной полости обнаруживает изменения у трети обследуемых пациентов, в основном поражение селезенки. Ишемические поражения встречаются чаще всего, реже — геморрагические и абсцедирующие. Изменения паренхиматозных органов, выявленные при МРТ брюшной полости, принципиально не влияют на диагноз ИЭ, если принимать во внимание данные МРТ головного мозга.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ и неврологическими осложнениями выполнять МРТ головного мозга с контрастированием (парамагнитными контрастными средствами на основе гадолиния), либо КТ головного мозга с внутривенным контрастированием/КТ сосудов головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием для контроля за течением заболевания и поиска новых церебральных осложнений [115, 117, 118].

ЕОК IIa B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *КТ головного мозга с внутривенным контрастированием или без него, выполняется чаще всего, однако, более высокой чувствительностью обладает МРТ головного мозга с контрастированием (с усилением парамагнитными контрастными средствами на основе гадолиния) или без такового.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и подозрением на микотические аневризмы выполнять КТ- или магнитно-резонансную ангиографию (МР-ангиографию) при недостаточной информативности неинвазивных методов [117, 118, 121, 122].

ЕОК IIa B (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и вовлечением миокарда рассмотреть возможность диагностики при помощи МРТ сердца с контрастированием [4, 117, 118].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Редким осложнением ИЭ является развитие миокардита, часто связанного наличием абсцесса миокарда или в рамках иммунокомплексного поражения, нередко приводящих к развитию нарушений ритма и СН, определяющих неблагоприятный прогноз.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и симптомами поражения позвоночника выполнение МРТ позвоночника для диагностики поражений позвоночника [123, 124].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий: *МРТ позвоночника является методом выбора диагностики спондилодисцита и остеомиелита позвонков с точностью диагностики 89–94%. Результаты МРТ включают отек позвонков и межпозвонковых дисков, паравертебральное/эпидуральное воспаление или абсцесс, эрозию костей и усиление накопления препаратов на основе гадолиния (парамагнитные контрастные средства) в позвонках и межпозвонковых дисках. Однако отметим, что слишком раннее проведение МРТ позвоночника увеличивает частоту ложноотрицательных результатов.*

2.4.4. Ядерные методы диагностики

- Рекомендовано у пациентов с подозрением на ИЭ, высокой клинической вероятностью и диагностическими трудностями рассмотреть возможность выполнения ОФЭКТ/КТ и/или ПЭТ/КТ для верификации ИЭ [81, 93, 125–129].

ЕОК I B (УУР А, УДД 1)

Комментарий. *С введением гибридного оборудования для обычной ядерной [например, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ], радиоизотопные технологии рассматриваются как важный дополняющий метод для пациентов с подозрением на ИЭ и трудностями диагностики. ОФЭКТ/КТ основана на оценке аккумуляции аутологичных меченых лейкоцитов (^{111}In-оксин или ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминоксим (МНН - Технеция [99mTc] ЭКС***аметазим)) в воспалительных очагах с течением времени на ранних и поздних сцинтиграммах. ПЭТ/КТ обычно выполняют через час после внутривенной инъекции ^{18}F-ФДГ, радиофармацевтический препарат (диагностические радиофармацевтические средства) in vivo захватывается активированными лейкоцитами, моноцитами-макрофагами и CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитами, накапливающимися в очагах инфекции. Есть несколько сообщений о многообещающих результатах использования ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ при ИЭ. Дополнительные данные, которые предоставляются этими методами, позволяют уменьшить частоту пропущенных ИЭ, относимых к «вероятному ИЭ» по критериям Дюка 2023, а также позволяют найти периферические эмболические события. ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ наиболее информативны для ИЭ ПК*** и ИЭ ВСУ***. В случаях ИЭ НК чувствительность ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ низкая (около 31%), но с высокой специфичностью (около 98%) [130]. При ИЭ НК диагноз ИЭ не может быть исключен при отсутствии аномального захвата флудезоксиглюкозы (18F) при ПЭТ/КТ. Более частое наличие вегетаций клапана по сравнению с параклапанным поражением при ИЭ НК по сравнению с ИЭ ПК*** приводит к снижению воспалительной реакции и, как следствие,*

к снижению поглощения фторглюкозы и лейкоцитов. Однако преимуществом ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ является способность выявлять эмболические осложнения при ИЭ, что повышает точность диагноза [131].

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ИЭ ПК*** и отрицательными данными других визуализирующих исследований выполнять ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ для выявления поражений клапанов и подтверждения диагноза ИЭ, поиска эмболических осложнений. Интерпретация исследования может быть ограничена у пациентов с ИЭ при локализации септических эмболов в головном мозге, недавно проведенном вмешательстве на сердце, наличии сопутствующей патологии [81, 132–136].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

Комментарий. *Ряд крупных российских и зарубежных исследований и метаанализов показали высокую чувствительность и специфичность для [18F] ФДГ-ПЭТ/КТ при ИЭПК*** [135, 136]. Ограничением к использованию ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ является локализация септических эмболов в головном мозге ввиду высокого уровня захвата этого диагностического радиофармацевтического средства клетками коры, а также тот факт, что обычно размер поражений в этой области меньше 5 мм, то есть на пороге разрешающей способности метода. Интерпретировать результаты ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ нужно осторожно, если недавно проводилось вмешательство на сердце, так как послеоперационный воспалительный ответ может привести к неспецифическому повышению захвата ^{18}F-ФДГ в ближайший послеоперационный период. Оптимальным является проведение ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ через 3 месяца и более после хирургического вмешательства. Активный тромбоз, рыхлые атеросклеротические бляшки, васкулиты, первичные опухоли сердца, метастазы в сердце несердечных опухолей, постхирургическое воспаление и ответ на инородные тела также увеличивают захват ^{18}F-ФДГ, приводя к ложным результатам.*

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ИЭ ВСУ*** и отрицательными данными других визуализирующих исследований рассмотреть возможность выполнения ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ для подтверждения диагноза ИЭ, поиска эмболических осложнений [6, 136].

ЕОК IIb B (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с высоким подозрением на ИЭ ПК*** или ИЭ с системными/онкологическими заболеваниями и отрицательными/неинформативными результатами ЭхоКГ рассмотреть возможность выполнения ОФЭКТ/КТ с мечеными

лейкоцитами сердца и/или всего тела для выявления поражений клапанов и подтверждения диагноза ИЭ, для дифференциальной диагностики [127, 132, 137].

ЕОК IIa C (УУР B, УДД 2)

Комментарий. *ОФЭКТ/КТ с меченными лейкоцитами более специфична для обнаружения ИЭ и фокусов инфекции, чем ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ, и ей следует отдавать предпочтение во всех ситуациях, где требуется высокая специфичность. Недостатки сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами — это необходимость введения радиофармацевтических препаратов в лейкоциты in vitro, большая длительность процедуры, чем у ПЭТ/КТ, а также несколько меньшее пространственное разрешение с эффективностью обнаружения протонов в сравнении с ПЭТ/КТ. Дополнительным преимуществом ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ может быть мониторинг ответа на АБТ у пациентов с установленным ИЭ.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и семитомными внесердечными проявлениями рассмотреть возможность визуализации всего тела при *^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ* для выявления периферических поражений и/или поиска малых диагностических критериев [130, 138].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и подозрением на бессимптомные внесердечные проявления рассмотреть возможность визуализации всего тела при *^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ* для выявления периферических поражений и/или поиска малых диагностических критериев [130].

ЕОК IIb B (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и подозрением на спондилодисцит (боль в спине) выполнять КТ/МСКТ или лучше МРТ позвоночника, или 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела [91, 92, 129, 139–141].

ЕОК нет (УУР C, УДД 4)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Электрокардиография

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ выполнять регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях для мониторинга нарушений ритма и проводимости [11,474].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

2.5.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или почек

- Рекомендовано пациентам с ИЭ для диагностики эмболических осложнений в селезенку, печень и почки первым этапом выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) и/или почек, вторым предпочтительнее КТ/МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием [142, 143].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

2.5.3. Коронарная ангиография

- Рекомендовано пациентам с ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводить коронарографию (КАГ) в рамках подготовки к оперативному лечению [144].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Если есть вегетации на аорте, которые могут быть повреждены и оторваны инструментами при КАГ, или когда необходимо экстренное хирургическое вмешательство, можно использовать КТ-коронарографию для исключения ишемической болезни сердца у гемодинамически стабильных пациентов.*

2.5.4. Прицельная рентгенография органов грудной клетки

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ выполнять прицельную рентгенографию органов грудной клетки для скринингового выявления поражения легочной ткани и плевры в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 6–12 месяцев для диагностики осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии [4, 41].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

2.5.5. Оценка прогноза на момент госпитализации

- Рекомендовано для всех пациентов с ИЭ оценивать прогноз на момент госпитализации [145, 146].

ЕОК IIa B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *На прогноз ИЭ влияют четыре основных ФР: особенности больного, наличие или отсутствие сердечных и несердечных осложнений, этиология ИЭ и ЭхоКГ-критерии (Приложение А3/7). Когда имеется три ФР, риск достигает 79%. Пожилой возраст, вовлечение протеза клапана, СН, септический шок, церебральные осложнения, анамнез гемодиализа, параклапанные осложнения (особенно абсцесс) и инфекция S. aureus являются наиболее сильными предикторами плохого прогноза в стационаре [147, 148]. Кроме того, пациенты с устойчивыми*

*положительными результатами микробиологического исследования образцов крови через 48–72 ч после начала антибактериальной терапии также подвержены высокому риску неблагоприятного исхода и получат значительную пользу от раннего хирургического вмешательства. Своевременное кардиохирургическое лечение является независимым предиктором выживаемости при ИЭ, особенно у пациентов с высоким риском и у пациентов с неконтролируемой инфекцией и/или СН [149]. Среди пациентов, которым требуется экстренная или срочная операция, пожилой возраст, нарушение фильтрационной функции почек, ИЭ ПК***, септический шок, персистирующая инфекция, параклапанные осложнения и поражение нескольких клапанов являются предикторами неблагоприятного прогноза. Было разработано несколько систем оценки хирургического риска, но ни одна из них широко не используется в повседневной практике.*

- Рекомендовано всех пациентов с осложненным ИЭ переводить в референтные центры с возможностью кардиохирургического вмешательства [145, 150].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Предпочтительно наличие «Команды эндокардита».*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ выполнять повторно микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность через 48–72 часа после назначения АБТ [151].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Сохранение положительной гемокультуры через 48–72 ч после начала лечения АБТ говорит о плохом контроле инфекции и считается независимым ФР госпитальной летальности.*

2.5.6. Оценка периоперационного риска у пациентов с инфекционным эндокардитом

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, нуждающимся в хирургическом лечении, проводить оценку периоперационного риска [4].

РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Немного исследований было посвящено использованию шкал оценки операционного риска при ИЭ, в связи с чем единого способа оценки периоперационного риска в настоящее время не существует. Показания для оценки периоперационного риска при ИЭ понятны и приведены в Приложении А3/8, но их практическое применение основано больше на клиническом статусе пациента, в то время как сопутствующая патология и операционный риск не учитываются.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ для оценки периоперационного риска использовать шкалу EuroSCORE II и STS Short-term / Operative Risk Calculator (см. Приложение А3/8 и Приложение А3/9 [152]).

РКО I С (УУР В, УДД 2)

Комментарий. *Для оценки риска периоперационных осложнений при кардиохирургических вмешательствах в рутинной практике наиболее часто используется шкала EuroSCORE II и STS Short-term / Operative Risk Calculator, которые были разработаны и валидированы в основном для коронарного шунтирования и хирургического лечения пороков сердца. Шкала EuroSCORE II включает оценку следующих параметров – возраст, пол, сопутствующие заболевания, нарушение функции почек, активность ИЭ и предполагаемый объем вмешательства. Шкала STS Short-term / Operative Risk Calculator включает оценку следующих параметров – объем оперативного вмешательства, демографические и лабораторные параметры, лекарственная терапия, коморбидность, активность ИЭ, вредные привычки, сердечно-легочная патология. Специфические шкалы риска периоперационных осложнений для больных ИЭ были разработаны: (1) Обществом торакальных хирургов с базой данных 13617 пациентов и (2) центром De Feo et al. для ИЭ нативного клапана (НК) на основе данных 440 пациентов. Сравнительное исследование прогностической ценности двух шкал у больных ИЭ после хирургического лечения имеют ограниченную ценность ввиду маленькой выборки (146 пациентов), необходимы дальнейшие исследования. Независимыми предикторами операционной и отдаленной летальности являются: использование инотропных препаратов (сердечные гликозиды, кардиотонические средства кроме сердечных гликозидов), внутриаортальной баллонной пульсации в предоперационном периоде, наличие острого повреждения почек (ОПП), требующее заместительной почечной терапии (ЗПТ).*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Антибактериальная терапия

3.1.1. Общие принципы антибактериальной терапии

- Рекомендовано пациентам с ИЭ НК соблюдать длительность АБТ 2–6 недель [1, 153, 154].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК*** соблюдать длительность АБТ минимум 6 недель [1, 153, 154].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Толерантность микроорганизмов является основной причиной для длительной АБТ. Толерантные микроорганизмы могут быть чувствительны к антибактериальным препаратам системного действия и не размножаться во время АБТ, но возобновить рост сразу после окончания лечения. Как правило, именно такие микроорганизмы находятся в вегетациях и в составе биопленок при ИЭ ПК***. Это требует пролонгирования АБТ до 6 недель и дольше для полной эрадикации возбудителя. Комбинация бактерицидных антибактериальных препаратов системного действия предпочтительнее по сравнению с монотерапией в отношении толерантных микроорганизмов.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ НК после оперативного лечения продолжить АБТ до 2–6 недель [1, 153, 154].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Точкой отсчета для определения длительности АБТ должен считаться первый день эффективной АБТ (отрицательная гемокультура при положительном первом микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность до назначения АБТ).*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ после оперативного лечения с положительной культурой из интраоперационного материала клапана назначать АБТ в соответствии с результатами определения чувствительности полученного бактериального изолята к антибактериальным препаратам системного действия [1, 153, 154].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *День операции является точкой отсчета для определения длительности АБТ.*

- Не рекомендовано пациентам с ИЭ НК, вызванным стафилококками, назначение аминогликозидов [155–157].

ЕОК III (УУР C, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ назначать аминогликозиды один раз в день для уменьшения нефротоксического эффекта [155, 157, 158].

ЕОК IB (УУР C, УДД 2)

Комментарий. *У пациентов с ИЭ НК, вызванным стафилококком, назначение аминогликозидов не продемонстрировало никаких преимуществ, но увеличивало частоту почечных осложнений. Аминогликозиды обладают синергизмом с бета-лактамными антибактериальными препаратами, пенициллинами (АТХ J01C), цефалоспоринами, карбапенемами и монобактамами, и антибиотиками гликопептидной структуры и могут быть полезны коротким курсом в дополнении к АБТ для лечения инфекции, вызванной некоторыми стрептококками и для эрадикации проблемных микроорганизмов, таких как энтерококки.*

- Рекомендовано пациентам с ранним ИЭ ПК*** стафилококковой этиологии рассмотреть возможность дополнительного назначения рифампицина** (при наличии чувствительности) через 3–5 дней после начала эффективной АБТ, сразу после исчезновения бактериемии [159, 160].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Данная рекомендация о целесообразности отсроченного назначения основана на возможном антагонизме рифампицина** с другими антибиотиками в отношении бактерий, которые находятся в активной фазе размножения (во время бактериемии). При этом рифампицин** обладает синергизмом с теми же антибиотиками, но по отношению к «спящим» бактериям в составе биопленок.*

- Рекомендовано рассмотреть возможность назначения пациентам со стафилококковым ИЭ даптомицина** **и** фосфомицина** в качестве альтернативной терапии [161–164].

РКО IIa C

(УУР B, УДД 2) – даптомицин**

(УУР C, УДД 5) – фосфомицин**

Комментарий. *В европейских рекомендациях есть указания на применение даптомицина** только в высоких дозах (≥ 10 мг/кг один раз в день) и в комбинации с*

другими антибактериальными препаратами системного действия для повышения активности и профилактики развития резистентности к препарату [165].

- Рекомендовано рассмотреть возможность пациентам с ИЭ, вызванным пенициллин-чувствительными зеленящими стрептококками, назначать нетилмицин в качестве альтернативной комбинированной терапии [166].

РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ при микробиологическом (культуральном) исследовании крови на стерильность проводить определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам и интерпретацию результатов согласно актуальной версии российских рекомендаций “Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам” минимальную подавляющую концентрацию (МПК) [506].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ и спондилодисцитом/остеомиелитом АБТ проводить не менее 6 недель до полного исчезновения рентгенологических признаков инфекции в позвоночнике [4, 92].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ для профилактики развития ОПП назначать корректные дозы антибактериальных препаратов системного действия с учетом СКФ и избегать применения нефротоксичных контрастных средств при наличии почечной и/или печеночной недостаточности [156, 172].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *ОПП — частое осложнение ИЭ, которое может ухудшить прогноз ИЭ. Появление ОПП независимо ассоциировано с риском госпитальной летальности и послеоперационных событий. ОПП развивается примерно в 6–30% случаев. Причины ОПП: (1) иммунокомплексный и васкулитный гломерулонефрит; (2) инфаркт почки, в основном в связи с септической эмболией, развивающийся на любой стадии заболевания; (3) гемодинамическая недостаточность на фоне СН или тяжелого сепсиса или после кардиохирургического лечения; (4) острый интерстициальный нефрит, связанный с токсичностью аминогликозидов, ванкомицина** (синергизм с аминогликозидами) и даже высокими дозами пенициллинов широкого спектра действия; и (5) нефротоксичность контрастных средств при визуализации. ОПП при ИЭ, требующее проведения диализа, определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания [167–171]. В Приложении А3/9 представлена коррекция доз антибактериальных препаратов системного действия у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.*

3.1.2. Антибактериальная терапия стрептококкового эндокардита

(Выбор режимов терапии и режимы дозирования — см. Приложение А3/10)

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus* чувствительными к пенициллину рассмотреть возможность проведения АБТ коротким двухнедельным курсом, комбинацией бензилпенициллина, ампициллина или #цефтриаксона** с #гентамицином** или #нетилмицином [166, 173].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

Комментарий. #*Гентамицин** и #нетилмицин должны быть назначены один раз в сутки [155, 166].*

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus,* чувствительными к пенициллину с аллергией на бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины и цефалоспорины, назначать ванкомицин** [154].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ неосложненного течения, вызванным группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus* чувствительными к пенициллину, рассмотреть возможность назначения тейкопланина в качестве альтернативной терапии начиная с нагрузочной дозы (6 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 дней) с последующим переходом на поддерживающую 6–10 мг/кг/сутки [154, 158, 174–176].

РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Целесообразность использования нагрузочной дозы определяется высокой степенью связывания с белками плазмы (≥98%).*

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus*, чувствительными к пенициллину при повышенной экспозиции или резистентными к пенициллину проводить лечение аминогликозидами не менее двух недель, краткосрочная терапия не рекомендована [154].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным *S. pneumoniae,* чувствительным к пенициллину, назначать АБ терапию как для группы зеленящих стрептококков [154]**.**

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Длительность терапии должна составлять не менее 4 нед, Сокращение продолжительности лечения до 2 нед. не изучалось у пациентов с ИЭ, вызванным S. pneumoniae.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным *S. pneumoniae*, чувствительным к пенициллину при повышенной экспозиции или резистентным к пенициллину назначение высоких доз цефалоспоринов третьего поколения (цефотаксима** или #цефтриаксона**) или ванкомицина** [177, 178].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *При сочетании ИЭ с менингитом нужно избегать назначения бета-лактамных антибиотиков, пенициллинов из-за их плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер, следует назначать #цефтриаксон** или цефотаксим**или ванкомицином**.*

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ ПК***, вызванным стрептококками группы B, рассмотреть хирургическое лечение [179].

РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *В этой группе пациентов очень высокий уровень летальности, при отсутствии противопоказаний приоритет отдается хирургическому лечению.*

- Рекомендовано пациентам со стрептококковым ИЭ, вызванным бета-гемолитическими стрептококками группы A, B, C и G, проводить лечение #гентамицином** не менее двух недель. Терапия коротким курсом не рекомендована [154, 180].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным *Granulicatella* spp. и *Abiotrophia* spp. для лечения использовать АБТ, включающую бензилпенициллин**, #цефтриаксон** или #ванкомицин**, продолжительностью 6 недель в комбинации с аминогликозидами, которые необходимо назначать минимум на 2 первые недели терапии [181, 182].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

- Пациентам в случае неосложненного ИЭ, вызванного *Granulicatella spp.* и *Abiotrophia spp.,* без сопутствующего менингита рекомендовано рассмотреть переход на пероральный режим АБ в соответствии с Приложением А3/17 через 10–14 дней от начала эффективной терапии [96; 401].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2

3.1.3. Антибактериальная терапия стафилококкового эндокардита

(*Выбор режимов терапии и режимы* дозирования — см. Приложение А3/11).

- У стабильных пациентов без осложнений через 10–14 дней терапии целесообразно рассмотреть переход на амбулаторную пероральную терапию [96] (Приложение А3/17).

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

- Не рекомендовано пациентам со стафилококковым ИЭ НК назначение аминогликозидов в составе комбинированной АБТ из-за увеличения нефротоксичности [156].

РКО III С (УУР С, УДД 3)

- Рекомендовано у пациентов с неосложненным ПИЭ, вызванным *S. aureus* (*MSSA*), рассмотреть возможность назначения АБТ коротким курсом (2 недели) или пероральной АБТ [184, 185].

РКО IIa В (УУР В, УДД 2)

Комментарий. *Такие режимы терапии не могут быть использованы для ЛИЭ.*

- Рекомендовано для стабильных пациентов с аллергией на пенициллин (АТХ J01C бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины) и ИЭ, вызванным *S. aureus* (*MSSA*), рассмотреть возможность десенситизации при отсутствии других терапевтических опций.

РКО IIa С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Ванкомицин** менее эффективен в отношении MSSA, чем оксациллин** или цефазолин** (при наличии чувствительности) и не должен рутинно назначаться в таком случае. Десенситизация должна быть выполнена врачом-аллергологом-иммунологом или врачом — клиническим фармакологом.*

- Рекомендовано у пациентов со стафилококковым ИЭ при невозможности назначения бета-лактамных антибактериальных препаратов (АТХ J01C бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины или J01D другие бета-лактамные антибактериальные препараты) начинать лечение с даптомицина** [186, 187].

ЕОК IIa С (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, вызванным *S. aureus*, в качестве альтернативной терапии рассмотреть возможность назначения высоких доз #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** с клиндамицином** [188].

ЕОК IIb С (УУР В, УДД 3)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным *S. lugdunensis,* рассмотреть возможность назначения монотерапии оксациллином** [189].

ЕОК I В (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов со стафилококковым ИЭ ПК*** продолжить терапию не менее 6 недель, рассмотреть возможность назначения в сочетании с аминогликозидами (в течение первых двух недель) и добавлением рифампицина** (на 3–5-й день эффективной АБТ) при наличии чувствительности [4, 58, 190].

ЕОК I В (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Данная рекомендация о целесообразности отсроченного назначения основана на возможном антагонизме рифампицина** с другими антибактериальными препаратами системного действия в отношении бактерий, которые находятся в активной фазе размножения (во время бактериемии). При этом рифампицин** обладает синергизмом с теми же препаратами по отношению к «спящим» бактериям в составе биопленок.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ПК*** с аллергией на бета-лактамные антибиотики (АТХ J01C бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины) назначать даптомицин** в сочетании с #цефтаролина фосамилом**, #цефтобипрола медокарилом** или фосфомицином** или #гентамицином** (в течение первых двух недель) с добавлением рифампицина** (на 3–5-й день эффективной АБТ) не менее, чем на 6 недель [191, 192, 497].

ЕОК IIB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам со стафилококковым ИЭ, вызванным MRSA, рассмотреть назначение ванкомицина** [193].

ЕОК IIC (УУР С, УДД 4)

Комментарий: *Во всех случаях следует определить МПК ванкомицина для возбудителя. Применение ванкомицина** целесообразно в случае, если значение МПК не превышает 1 мг/л. При более высоких значениях МПК эффективные концентрации ванкомицина** при введении терапевтических доз могут быть не достигнуты. Эффективной концентрацией следует считать такую, при которой значение площади под фармакокинетической кривой ванкомицина**, деленного на МПК, составляет 400–600 мг*ч/л. В случае, если МПК ванкомицина** для возбудителя выше 1 мг/л следует предпочесть другие терапевтические опции.*

- Рекомендовано рассмотреть возможность терапевтического лекарственного мониторинга ванкомицина** с определением минимальной концентрации на третьи сутки терапии, перед введением очередной дозы, в целях определения значений площади под фармакокинетической кривой или достижения интервала значений минимальной концентраций 10–15 мг/л [194, 195].

ЕОК IIC (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам со стафилококковым ИЭ, вызванным MRSA с МПК ванкомицина** выше 1 мг/л назначать #даптомицин** в высоких дозах (≥10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамными антибактериальными препаратами #цефтаролина фосамилом** или #цефтобипрола медокарилом** [507, 508] (J01C бета-лактамные

антибактериальные средства, пенициллины; J01D другие бета-лактамные антибактериальные средства) или фосфомицином** [186, 196].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Сочетание с бета-лактамными антибактериальными препаратами* (J01C бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; J01D другие бета-лактамные антибактериальные средства) *и, возможно, фосфомицином** увеличивает связывание даптомицина** с мембранами клеток за счет уменьшения поверхностного положительного заряда для ИЭ НК и с #гентамицином** и рифампицином** для ИЭ ПК***.*

- Рекомендовано у пациентов со стафилококковым ИЭ в качестве альтернативной терапии рассмотреть возможность назначения: комбинации фосфомицина** с имипенемом+циластатином** [197], других (новых) бета-лактамных антибактериальных препаратов, таких как #цефтаролина фосамил** [192], #цефтобипрола медокарил** [507, 508], комбинации бета-лактамных антибактериальных препаратов (J01C Бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; J01D Другие бета-лактамные антибактериальные средства) с антибиотиками-оксазолидинонами (#линезолидом**) (прочие антибактериальные препараты) [198, 199], бета-лактамных антибактериальных препаратов (J01C Бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; J01D Другие бета-лактамные антибактериальные средства) с ванкомицином** [183, 200, 498] **(УУР С, УДД 5)** и высокими дозами #Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** и клиндамицина** [183, 188] **(УУР В, УДД 3)**.

УУР В, УДД 2 - для фосфомицина с имипенемом+циластатин**, ванкомицина**, #цефтобипрола медокарила****

УУР С, УДД 4 - для #цефтаролина фосамил и #линезолида****

УУР В, УДД 3 – для #Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] клиндамицина****

ЕОК нет

Комментарий. *Следует отметить, что в комбинации ванкомицина или даптомицина с цефазолином возможно увеличение вероятности острого почечного повреждения.*

*Экспериментальные данные и ограниченные клинические наблюдения свидетельствуют о возможной роли #моксифлоксацина** в лечении стафилококкового эндокардита [200, 201]. Сложные случаи стафилококковой инфекции должны обсуждаться с врачом-клиническим фармакологом; #цефтаролина фосамил** - цефалоспорин с анти-MRSA активностью (АТХ — Другие цефалоспорины и пенемы); в*

*исследовании по применению #цефтаролина фосамила** у 125 пациентов с ИЭ стафилококковой этиологии препарат назначали второй или третьей линией после неэффективных схем с ванкомицином**, #линезолидом**, даптомицином**. Другой анти-MRSA цефем* #цефтобипрола медокарил *исследовался при осложненной стафилококковой бактериемии, включая ИЭ у 189 пациентов в рандомизированном клиническом исследовании, продемонстрировав сопоставимую эффективность с даптомицином. Решения относительно назначения схем, для которых в качестве показания не зарегистрирован инфекционный эндокардит (#ко-тримоксазол**, #линезолид**, #цефтаролина фосамил**, #моксифлоксацин**, #тигециклин**, #цефтобипрола медокарил), должно быть принято «Командой эндокардита» лечебного учреждения и оформлено в соответствии с локально утвержденными порядками.*

3.1.4. Антибактериальная терапия энтерококкового эндокардита

Особенностями энтерококкового эндокардита являются: сниженная чувствительность к бактерицидному действию антибактериальных препаратов системного действия, необходимость продленного применения (до 6 недель) с целью эрадикации комбинациями антибактериальных препаратов системного действия. В случае ИЭ, вызванного E. faecium, терапевтические возможности могут быть ограничены (Рекомендации по выбору АБ и режимы дозирования — см. Приложение А3/12).

- Рекомендовано пациентам с энтерококковым ИЭ, вызванным чувствительными к пенициллину изолятами, назначать ампициллин** в сочетании с #гентамицином** [202–205] или #цефтриаксоном** (2 г каждые 12 ч) [206].

ЕОК IB (УУР С, УДД 3)

Комментарий. *Сочетание ампициллина** с #цефтриксоном** является не менее эффективным режимом терапии, чем комбинация ампициллина** с #гентамицином** при меньшем риске нефротоксичности, поэтому такой режим рассматривается как предпочтительный [207]. В качестве альтернативы при отсутствии ампициллина можно рассмотреть назначение Ампициллин+[Сульбактам]** в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно [58], однако его введение не обеспечивает рекомендованную суточную дозу ампициллина для взрослых.*

- Не рекомендовано у пациентов с энтерококковым ИЭ, вызванным штаммами с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам (МПК гентамицина > 128 мг/л, стрептомицина > 512 мг/л,), использовать их для лечения [202–205].

РКО III С(УУР С, УДД 3)

Комментарий. *Штаммы энтерококков с высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам ассоциированы с потерей бактерицидного синергизма с другими антибактериальными препаратами системного действия. Аминогликозиды в таком случае не рекомендованы.*

- Рекомендовано у пациентов с энтерококковым ИЭ, вызванным пенициллин-резистентными штаммами/*E. faecalis*, назначать ванкомицин** в комбинации с аминогликозидами [202].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с ванкомицинрезистентным энтерококковым ИЭ назначать #даптомицин** в сочетании с ампициллином**, или #цефтаролина фосамилом** [202], или #цефтобипрола медокарилом** [509], или фосфомицином**, или #линезолидом**, или #эртапенемом** при отсутствии других опций – с тигециклином [202, 203, 209].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Такие комбинации должны назначаться совместно с врачом — клиническим фармакологом. Решения относительно назначения схем, для которых в качестве показания не зарегистрирован инфекционный эндокардит (#линезолид**, #цефтаролин фосамил**, #цефтобипрола медокарил**, #моксифлоксацин**, #тигециклин** и др.), должно быть принято «Командой эндокардита» лечебного учреждения и оформлено в соответствии с локально утвержденными порядками.*

- Рекомендовано у стабильных пациентов с неосложненным течением эндокардита через 10–14 дней эффективной терапии рассмотреть переход на амбулаторный пероральный прием антибактериальных препаратов системного действия [96] (Приложение А3/17).

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

3.1.5. Антибактериальная терапия грамотрицательного эндокардита

- Рекомендовано пациентам с ИЭ НК, вызванным бактериями группы *HACEK*, назначение #цефтриаксона** 2 г/сутки на 4 недели [4, 210].

РКО I C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК***, вызванным бактериями группы *HACEK*, назначение #цефтриаксона** 2 г/сутки на 6 недель [4, 210, 211].

РКО I C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным бактериями группы *HACEK*, при отсутствии продукции бета-лактамаз назначение комбинации ампициллина** (12

г/сутки внутривенно в 4–6 введений) на срок 4–6 недель в сочетании с #гентамицином** (3 мг/кг/сутки в 1 введение) на срок 2 недель [4, 210].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным бактериями группы *HACEK*, в качестве альтернативной терапии рассмотреть возможность назначения #ципрофлоксацина** (400 мг/каждые 8-12 часов или 750 мг/каждые 12 часов перорально) [4, 212–214] или Ампициллин+[Сульбактам]** (3 г каждые 6 ч в/в кап) [209].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным Гр- бактериями не-*HACEK*, рассмотреть возможность раннего хирургического лечения с продолжительной (не менее 6 недель) АБТ, включающей комбинации антибиотиков с бета-лактамным кольцом (J01C Бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллина и J01D Другие бета-лактамные антибактериальные средства) и аминогликозидов, в некоторых случаях фторхинолонов или #ко-тримоксазола** [4, 215].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Выбор режима АБ терапии нозокомиального ИЭ определяется результатами микробиологического исследования, а при эмпирической терапии – с учетом локальных данных о. резистентности ключевых возбудителей. Каждый такой случай должен обсуждаться «Командой эндокардита», включающей врача — клинического фармаколога, из-за редкости и сложности ведения пациентов. Мониторирование концентраций антибактериальных препаратов системного действия в сыворотке крови (A09.05.035 Исследование уровня лекарственных препаратов в крови) может быть полезно в таких ситуациях.*

3.1.6. Антибактериальная терапия грибкового эндокардита

- Рекомендовано у пациентов с грибковым ИЭ выполнить хирургическое вмешательство и назначить противогрибковые препараты системного действия [216].

РКО I B (УУР B, УДД 3)

Комментарий. *Грибковый ИЭ чаще всего возникает у внутривенных наркоманов и иммунокомпрометированных пациентов, а также длительно госпитализированных пациентов, получающих массивную АБТ. Как правило, вызывается грибами рода Candida spp. и Aspergillus spp. При этом варианте заболевания летальность составляет 50%.*

- Рекомендовано пациентам с кандидозным ИЭ назначать #микафунгин** 200 мг/сутки внутривенно капельно [154, 500], #каспофунгин** 70 мг в первый день, далее 50–100 мг в сутки внутривенно капельно [217, 218], #анидулафунгин 200 мг в

первый день, далее 100–200 мг в сутки внутривенно капельно [219–221], а также #Амфотерицин В** в дозе 1 мг/кг/сутки или #Амфотерицин В [липосомальный] в дозе 3-5 мг/кг/сутки или #амфотерицин В [липидный комплекс] в эквивалентной дозе [222]. Возможно комбинированное применение указанных препаратов с флуконазолом** 800 мг перорально или вориконазолом** 200 мг в сутки внутривенно капельно [219–221].

(УУР С, УДД 4) – для #микафунгина, #каспофунгина**, флуконазола**, вориконазола**.**

(УУР С, УДД 5) – для #амфотерицина В, для #амфотерицина В [липидный комплекс] и #Амфотерицина В [липосомальный].**

РКО I С

- Рекомендовано пациентам с аспергиллезным ИЭ назначать #вориконазол** (препарат выбора) 6 мг/кг каждые 12 ч первые сутки, затем 4 мг/кг каждые 12 ч внутривенно капельно. В случае возможности дозу корректировать в соответствии с мониторингом концентраций и #Амфотерицин В** в дозе 1 мг/кг/сутки, или #Амфотерицин В [липосомальный] в дозе 5 мг/кг/сутки, или #амфотерицин В [липидный комплекс] в дозе 5 мг/кг/сутки, за исключением Aspergillus terreus [222–224].

РКО I С (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с грибковым ИЭ рассмотреть возможность пожизненного лечения производными триазола, подавляющими грибковый рост (флуконазол** для кандидозного ИЭ и вориконазол** 4 мг/кг каждые 12 ч внутрь для аспергиллезного ИЭ) [154, 218, 225].

РКО IIa С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всех пациентов с грибковым ИЭ вести с врачом — клиническим фармакологом из «Команды эндокардита» [150].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

3.1.7. Антибактериальная терапия эндокардита с отрицательной гемокультурой

(Приложение А3/13)

Ведение пациентов с КНИЭ рекомендовано обсуждать с «Командой эндокардита» [150].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

3.1.8. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

(Приложение А3/14)

- Рекомендовано всем пациентам с достоверным или вероятным ИЭ сразу после установления диагноза назначать эмпирическую АБТ [4].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с внебольничным или поздним протезным ИЭ назначение эмпирической АБТ с учетом возможной стафилококковой, стрептококковой и энтерококковой этиологии - Приложение А3/14 [4].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *При наличии подострого ИЭ НК в целях эмпирического охвата S. aureus, Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp*., HACEK в качестве альтернативы может быть назначена комбинация ампициллин + [сульбактам]** или цефтриаксон с #ванкомицином** [153, 208]*.

- Рекомендовано у всех пациентов с ИЭ, ассоциированным с медицинской помощью/нозокомиальным ИЭ или ранним ИЭ ПК назначение эмпирической АБТ с учетом перекрытия таких возбудителей, как MRSA, энтерококки и не-*HACEK* Гр-бактерии [4].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ после получения результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (как правило, в течение 48–72 часов) проводить коррекцию АБТ с переходом на этиотропную [4].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

3.1.9. Амбулаторная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

Амбулаторный этап проведения АБТ может являться второй ступенью лечения после стационарного в отдельных клинических ситуациях. При этом возможны два варианта: продолжение парентеральной АБТ вне стационара или назначение пероральной терапии.

- Рекомендовано пациентам с ИЭ при отсутствии серьезных осложнений в определенных клинических ситуациях рассмотреть возможность перевода на амбулаторную парентеральную АБТ [225] (Приложение А3/15).

РКО IIа С (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Амбулаторная парентеральная АБТ применяется для консолидации антимикробного лечения, после того как критические осложнения оказываются под контролем (например, перивальвулярные абсцессы, острая СН, септические эмболы и инсульт). Выделяют две фазы во время проведения АБТ: критическая — первые две недели, когда применение амбулаторной АБТ ограничено; и продолжающаяся — после 2*

недель терапии, когда амбулаторная АБТ может быть рассмотрена. Амбулаторная терапия может быть рассмотрена только при уверенности в приверженности пациента. Более подробно показания изложены в Приложении А3/15.

- Рекомендовано пациентам с ИЭ при отсутствии серьезных осложнений в определенных клинических ситуациях рассмотреть возможность назначения амбулаторной пероральной АБТ [183, 226].

РКО IIa C (УУР А, УДД 2)

Комментарий. *В настоящее время опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования по изучению эффективности и безопасности назначения частичной пероральной АБТ (POET 2016) у пациентов с ИЭ (преимущественно ЛИЭ), продемонстрировавшие, что амбулаторная АБТ не уступает по эффективности внутривенной АБТ. Критерии перехода на пероральную АБТ, а также возможные схемы терапии представлены в Приложении А3/16 и Приложении А3/17. Пероральная терапия ИЭ может иметь ограничения в связи с более низкой приверженностью, возможных колебаниях концентраций лекарственных средств ввиду более низкой биодоступности по сравнению с парентеральным их введением, особенно в случаях резистентных возбудителей.*

3.2. Антитромботическая терапия у больных инфекционным эндокардитом

Специфических показаний к антитромботической терапии при ИЭ нет.

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, получающих антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию, прервать терапию при наличии большого кровотечения (включая внутричерепное кровоизлияние) [6].

ЕОК I C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Риск внутричерепного кровоизлияния может быть повышен у пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты (антитромботические средства) на момент диагноза ИЭ, особенно при ИЭ ПК***, вызванном S. aureus [227, 228].*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ПК*** и внутричерепным кровоизлиянием возобновить введение гепарина натрия** или НМГ (например, надропарин кальция /эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) как можно скорее, согласно решению междисциплинарной «Команды эндокардита» [145].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Рекомендации по ведению антикоагулянтной терапии при ИЭ основаны на малом уровне доказательности, и решения следует принимать на*

*индивидуальной основе «Командой эндокардита». Роль переходной терапии гепарином натрия** или его низкомолекулярными производными (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия **/далтепарин натрия) не изучалась при ИЭ, но может иметь рациональную базу в некоторых ситуациях. В случае приема варфарина** необходим обязательный контроль международного нормализованного отношения (МНО)*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, при котором существует вероятность хирургического лечения (например, ИЭ вызванный *S. aureus)*, при отсутствии инфаркта головного мозга рассмотреть замену пероральных антикоагулянтов (группы антагонистов витамина К, прямых ингибиторов фактора Ха и ингибиторов тромбина прямых) на гепарин натрия** или НМГ (например, надропарин кальция/эноксапарин натрия**/далтепарин натрия) [6]

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендовано пациентам с ИЭ выполнять тромболизис (НМУ: локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис) [6, 229].

ЕОК III C (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Тромболизис противопоказан и иногда ведет к тяжелым внутричерепным кровоизлияниям, но тромбэктомия (НМУ:* эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная) *может быть альтернативой у некоторых больных с ишемическим инсультом, связанным с ИЭ.*

Наиболее частыми нарушениями проводимости у больных ИЭ являются атриовентрикулярные блокады, часто ассоциированные с поражением аортального и митрального клапанов, связанные с неблагоприятным прогнозом. Впервые выявленные нарушения ритма у больных ИЭ часто свидетельствуют о развитии перивальвулярных или эмболических осложнений в коронарном русле, указывают на неблагоприятный прогноз. Фибрилляция предсердий может являться одним из первых проявлений ИЭ или быть его осложнением, она ассоциирована с высоким риском эмболических осложнений, развития сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом.

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и ФП назначать лечение антикоагулянтами (АТХ антитромботические средства) индивидуально «Командой эндокардита» [150].

РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Выявлены следующие факторы риска развития эмболий при фибрилляции предсердий у больных ИЭ: возраст, сахарный диабет, эмболические осложнения в анамнезе, длина вегетаций и инфекция S. aureus.*

- Не рекомендовано пациентам с ИЭ при отсутствии других показаний назначать антитромботическую терапию [230].

РКО III С (УУР А, УДД 2)

Комментарий. *Доказательства не поддерживают начало антитромботической терапии у пациентов с ИЭ, несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований [231]. Некоторые когортные исследования показывают возможное снижение частоты эмболических осложнений [232] или развития ИЭ в подгруппах больных, уже получающих такую терапию [233], но данные противоречивы [234, 235].*

3.3 Хирургическое лечение

3.3.1. Общие принципы хирургического лечения инфекционного эндокардита

- **Рекомендовано** пациентам с левосторонним ИЭ нативного или протезированного клапана необходимость хирургического лечения определять по следующим показаниям – **сердечная недостаточность**, **неконтролируемая** персистирующая **инфекция, высокий эмболический риск [6, 58].**

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Показаниями для кардиохирургического лечения левостороннего ИЭ нативного или протеза клапана являются: прогрессирующая* ***сердечная недостаточность [6, 58]; неконтролируемая*** *персистирующая* ***инфекция*** *(постоянная бактериемия на фоне проведения адекватной > 7 дней АБТ; сохраняющиеся признаки локально неконтролируемой инфекции – увеличение размера вегетации, образование абсцесса, псевдоаневризм или свищей, новой АВ-блокады на фоне проведения адекватной АБТ [4, 6, 58, 236, 237];* ***высокий риск эмболии*** *(подвижные вегетации, предшествующие эмболии, размер вегетаций >1 см) [6, 58]; ИЭ, вызванный грибами, высоковирулентными организмами [6, 58].*

- Рекомендовано пациентам с правосторонним ИЭ нативного клапана необходимость хирургического лечения определять по следующим показаниям: дисфункция правого желудочка, персистирующая (стойкая) инфекция, рецидивирующая септическая эмболия [6, 58].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Показаниями для кардиохирургического лечения правостороннего ИЭ являются:* ***дисфункции правого желудочка****, вторичная по отношению к острой тяжелой трикуспидальной недостаточности с плохой реакцией на медикаментозную терапию [6, 58];* ***персистирующая (стойкая) инфекция*** *(сохраняющийся размер вегетации или наличие вегетации> 2 см несмотря на проведение адекватной АБТ; ИЭ,*

обусловленный трудно поддающимися полирезистентными возбудителями) [6, 58]; ***рецидивирующая септическая эмболия*** *легочной артерии [6, 58].*

- Не рекомендовано пациентам с правосторонним ИЭ, продолжающим употребление инъекционных наркотических средств (активная наркомания), хирургическое вмешательство [58, 238, 239].

ЕОК III C (УУР C, УДД 4)

Комментарий: *Пациенты, оперированные по причине ИЭ, связанного с употреблением наркотических средств, имеют низкий риск госпитальной летальности, но высокие показатели повторной госпитализации, рецидива инфекции и септицемии. Продолжающаяся наркомания приводит к снижению выживаемости в послеоперационном периоде [238, 239]. Также существуют серьезные проблемы послеоперационного введения данной группы пациентов, включая отсутствие поддержки со стороны врачей и системы здравоохранения [240]. Для минимизации риска повторного заражения, улучшения краткосрочных и долгосрочных результатов оперативного лечения у данной группы пациентов, необходим междисциплинарный подход, формирование коммуникаций между хирургами и экспертами по вопросам наркозависимости с целью совместного лечению как острой инфекции, так и наркомании [239–242].*

- Рекомендовано пациентам с левосторонним ИЭ в острой фазе течения и наличием показаний к хирургическому вмешательству рассмотреть возможность проведения оперативного пособия в **экстренном** (в течение 24 часов), **срочном** (неотложное, < 7 дней) и **отложенном** порядке в зависимости от факторов риска и наличия осложнений ИЭ [4, 6, 58, 236, 243].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с левосторонним ИЭ в неактивной фазе (излеченный ИЭ) с наличием тяжелой клапанной патологии хирургическое лечение выполнять в плановом порядке в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с клапанными пороками сердца [244, 245];

ЕОК нет (УУР B, УДД 3)

- Рекомендовано пациентам с достоверным левосторонним активным ИЭ нативного клапана и показаниями к операции раннее хирургическое лечение (т.е. операция в течении 30 дней с момента постановки диагноза [246]) с целью избежать: снижения сократительной способности миокарда левого и правого желудочка; распространения инфекции и обширной деструкции сердечных структур; длительного инфекционного статуса и развития антибиотикорезистентности, системной гипоперфузии

и полиорганной недостаточности с созданием более высокого операционного риска [58, 247, 248].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

3.3.2. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с инфекционным эндокардитом левых отделов сердца и сердечной недостаточностью

- Рекомендовано у пациентов с левосторонним ИЭ нативного или протеза клапана с тяжелой острой регургитацией/обструкцией/фистулой, вызывающих отек легких или кардиогенный шок, выполнение хирургического вмешательства в экстренном порядке (т.е. в течении 24 часов с момента госпитализации вне зависимости от проведения АБТ) с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [4, 6, 246, 249].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с левосторонним ИЭ нативного или протеза клапана с тяжелой острой регургитацией/обструкцией/фистулой, вызывающих симптомы СН или ЭхоКГ– признаки нарушения гемодинамики, выполнение хирургического вмешательства в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [6, 246, 250].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов при определённом ИЭ и наличии симптомов СН, при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии, ранее оперативное лечение с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [58, 241, 246–248, 250–252].

РКО I B (УУР А, УДД 2)

Комментарий. *У пациентов при ИЭ с СН госпитальная и отдаленная летальность при проведении консервативной терапии составляет 31% и 53%, соответственно. Кардиогенный шок является самой тяжелой формой СН, проявляющийся нестабильной гемодинамикой, гипоперфузией тканей с развитием необратимых органных изменений и летальным исходом. Операционная летальность при левостороннем активном ИЭ ожидаемо высокая (9,4%), но значительно ниже летальности при консервативной терапии (31,3%) [246]. В то же время оперативное лечение ИЭ с СН связано с увеличением годовой и отдаленной выживаемости [241, 246, 253, 254]. Однако, несмотря на рекомендации раннего вмешательства, в клинической практике оперативное лечение пациентов с ИЭ и СН проводиться в менее половины (44%) случаев, в основном из-за хирургического риска, который врачи считают недопустимым (возраст, сопутствующую патологию, дисфункцию левого или правого желудочка,*

полиорганную недостаточность, септические осложнения, тяжелое исходное состояние) [246]. Ранняя диагностика ИЭ, выявление признаков СН, определение биомаркеров и предикторов прогрессирования СН до ухудшения гемодинамического статуса и возникновения осложнений, а также ранее направление пациентов в кардиохирургические центры, позволяют рассмотреть хирургическое лечение раньше для предотвращения осложнений и снижения смертности [246, 249–252, 255].

3.3.3. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и неконтролируемой инфекцией

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и локально неконтролируемой инфекцией (увеличение размера вегетации, новая АВ-блокада на фоне проведения адекватной АБТ) хирургическое лечение в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [6, 11, 211, 244].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и перивальвулярными осложнениями (абсцесс, ложная аневризма, фистула) хирургическое лечение в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [256, 257].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ, вызванным грибами или полирезистентными организмами хирургическое лечение в срочном или отложенном порядке в зависимости от гемодинамического состояния с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [6, 258–260].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

3.3.4. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и эмболическими событиями

- Рекомендовано всех пациентов с ИЭ дообследовать с целью выявления экстракардиальных эмболий (селезеночные, позвоночные, церебральные или почечные) для оценки неблагоприятного прогноза [261, 262].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Мозг и селезенка являются наиболее частыми местами эмболии при левостороннем ИЭ, в то время как тромбоэмболия легочной артерии часто встречается при правостороннем ИЭ и ИЭ ВСУ*** [263].*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ назначать как можно раньше АБТ с целью снижения риска эмболических событий [382, 500].

ЕОК I A (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и высоким риском эмболических событий хирургическое вмешательство в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [263, 265]

ЕОК IIA (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Высокий риск эмболии имеют пациенты с размерами вегетаций >10 мм, при подвижных вегетациях, при стафилококковом ИЭ. Риск эмболический событий высокий в течение первых 2 недель АБТ. По этой причине польза от хирургического лечения с целью предотвращения эмболии наиболее высока в течение первых 2 недель АБТ.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ после хотя бы одного эпизода эмболии, проведение срочного оперативного лечения [154, 190, 203].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и наличием активных внесердечных очагов инфекции (стоматологические, пульмонологические, инфекции мягких тканей, спондилодисцит, инфицированные внутрисосудистые имплантаты), рассмотреть возможность проведения санации внесердечных очагов инфекции в первую очередь с целью снижения рецидива ИЭ в послеоперационном периоде [258, 266–268].

РКО IIa C (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Дискутабельным является вопрос относительно тактики и последовательности лечения пациентов с ИЭ и наличием в предоперационном периоде легочных осложнений. Заболевание легких при правостороннем ИЭ/ИЭ ВСУ*** возникает в результате септической эмболии, у части пациентов это приводит к тромбоэмболии легочной артерии, инфаркту легкого, абсцессу и эмпиеме плевры. Большинство экспертов при правостороннем ИЭ с легочными осложнениями и наличием показаний, придерживаются тактики хирургического лечения [241, 269]. При левостороннем ИЭ поражение легочной ткани связано с септическим осложнением (бактериемией), развитием системного воспалительного ответа, что клинически проявляется пневмонией, васкулитом и диффузным альвеолярным кровотечением, а прямое инфицирование легкого может вызвать пневмонию [263]. Хирургическое лечение в данном случае связано с прогрессированием дыхательной недостаточности, высоким риском летальности и неблагоприятного исхода [270]. Лечение данной категории пациентов включает АБТ, поддерживающую терапию, при показаниях – дренирование плевральных выпотов, абсцессов и др. хирургические вмешательства легочной ткани [4].*

3.3.5. Показания и сроки проведения хирургического вмешательства у пациентов с инфекционным эндокардитом с неврологическими осложнениями и эмболиями другой локализации

Неврологические осложнения при ИЭ возникают у 10–40 % пациентов, связаны с эмболией вегетациями, могут быть бессимптомны или клинически проявляться в виде ТИА (транзиторная ишемическая атака), ишемического/геморрагического инсульта, абсцесса мозга, менингита и токсической энцефалопатии. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями представлены в Приложении Б6.

- Рекомендовано пациентам с левосторонним ИЭ выполнение КТ головного мозга с целью выявления неврологических осложнений [6, 244, 264].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано при положительном результате КТ головного мозга с выявлением эмболии, петехиального кровоизлияния, инсульта, выполнение магнитно-резонансной (МРТ) – ангиографии или КТ – ангиографии (НМУ: компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием; компьютерная томография сосудов головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием) с целью исключения бессимптомных церебральных осложнений, внутричерепных микотических аневризм [6, 244].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Инфекционные (микотические) аневризмы — результат септической артериальной эмболии внутрипросветно или в vasa vasorum с последующим распространением инфекции. Они обычно тонкие, легко повреждаются и имеют тенденцию к разрыву/кровотечению. Не существует установленных предикторов кровотечения из микотических аневризм и, в отличие от неинфекционных аневризм, размер их не коррелирует с возможностью разрыва. Внутричерепная локализация микотических аневризм является наиболее частой и встречается в 2–4% случаев, что, вероятно, является недооцененным, так как большинство из них протекают бессимптомно.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ высокого риска развития церебральных эмболических осложнений раннее хирургическое лечение с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [264, 271].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ после бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки, кардиохирургическое вмешательство в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [264, 271, 272].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и неврологическими осложнениями, такими как увеличение размеров или разрыв микотической аневризмы, первоочередно выполнять нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [102, 121, 133, 273].

ЕОК IC (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и обширным или геморрагическим инсультом хирургическое лечение отложить на 3–4 недели с целью повторной оценки стабильности церебральных результатов и потенциальной повторной оценки сроков операции [273, 274].

ЕОК IIa C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Несколько ретроспективных исследований сообщают о преимуществах ранней операции (в течение 2 недель) после геморрагического инсульта без дальнейшего ухудшения неврологических результатов. У пациентов, у которых операция отложена, следует провести повторную КТ или МРТ головного мозга и сосудов головного мозга через 1–2 недели после внутричерепного кровоизлияния (или раньше в случае клинического ухудшения) для оценки стабильности церебральных результатов и потенциальной повторной оценки сроков операции. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями представлены в Приложении Б6.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и микрокровоизлияниями кардиохирургическое вмешательство проводить в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [264, 275].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Сроки операции при ИЭ с неврологическими осложнениями остаются спорными. Ранняя операция может привести к конверсии в геморрагический инсульт в результате системной гепаринизации вовремя ИК или обострению ишемического инсульта из-за гипотонии во время операции. Поздняя операция может привести к повторным эпизодам эмболии, рецидивирующему неврологическому инсульту. У пациентов с ишемическими эмболическими осложнениями, смертность, частота рецидивов ИЭ в группах раннего и позднего хирургического лечения одинакова [248, 276]. В то же время у пациентов с инсультом раннее хирургическое вмешательство при остром эндокардите не связано с увеличением частоты инсульта [275]. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями представлены в Приложении Б6.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ после ишемического инсульта (при отсутствии комы) хирургическое лечение проводить в срочном порядке с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [248, 276].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ИЭ и микотическими аневризмами стратегия лечения аневризм должна определяться междисциплинарным консилиумом («Командой эндокардита») [150].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Некоторые инфекционные аневризмы могут разрешиться на фоне АБТ, тогда как другие требуют хирургических и эндоваскулярных вмешательств в зависимости от видимости разрыва, сосудистого артериального бассейна, клинического статуса пациента. Тактика ведения пациентов с ИЭ и внутричерепными микотическими аневризмами определяется наличием неврологических осложнений, вероятностью разрыва аневризм и динамикой их размера на фоне АБТ. Внутричерепные инфекционные аневризмы, осложненные разрывом, нужно лечить немедленно, хирургически или эндоваскулярно. Неосложненные аневризмы нужно наблюдать методами визуализации на фоне АБТ. Если размер аневризмы уменьшается или она полностью разрешается, вмешательство становится ненужным. Однако если размер аневризмы увеличивается или остается неизменным, вероятно, пациенту потребуется вмешательство.*

- У пациентов с ИЭ и симптомными микотическими внутричерепными аневризмами большого размера, а также в рамках предоперационной подготовки рекомендовано рассмотреть нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [277].

ЕОК I С (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ и эмболическими осложнениями в селезенку проводить хирургическое лечение в случае разрыва, наличия большого абсцесса селезенки для улучшения результата лечения [244, 278, 279].

РКО I В (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Спленэктомия показана при разрыве или абсцессе селезенки, и должна быть проведена до операции на клапане, или одномоментно. При высоком хирургическом риске альтернативой может быть чрескожное дренирование абсцесса селезенки (НМУ: дренирование абсцесса селезенки с использованием видеоэндоскопических технологий) для снижения бактериальной нагрузки, проведения микробиологического (культурального) исследования эксплантируемого материала (НМУ: микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные*

микроорганизмы; микробиологическое (культуральное) исследование абсцессов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) и подбора адекватной АБТ перед плановой операцией [280].

3.3.6 Хирургические подходы и выбор замены клапана у пациентов с инфекционным эндокардитом

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ полное удаление инфицированных тканей и реконструкция структур сердца с целью снижения летальности и рецидива инфекции [58, 256, 281–283].

РКО I B (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, осложненным циркулярным абсцессом корня аорты, замена корня аорты с использованием биологических или механических клапан содержащих кондуитов с целью радикальной резекции инфицированных тканей, исключения полости абсцесса из кровотока, снижения риска несостоятельности швов и как следствие последнего, образования фистул и ложной аневризмы [256, 284, 285].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *При осложненном ИЭ предпочтение отдается использованию аллотрансплантатов, поскольку они обладают гемостатическими свойствами, хорошей гемодинамической функцией, низким риском тромботических осложнений, могут использоваться при сочетанном поражении передней створки митрального клапана, а методика имплантации «свободный корень» позволяет исключить полость абсцесса из кровотока [286–289]. У некоторых пациентов с ИЭ, в особенности у детей, может рассматриваться операция Росса [290, 291].*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, осложненным циркулярным абсцессом корня аорты в случае отсутствия биологических или клапан содержащих кондуитов, выполнять хирургическое лечение с использованием заплат для закрытия полости абсцесса [257, 292].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, осложненным небольшим дефектом фиброзного кольца, восстановление целостности фиброзного кольца заплатами из ксеноперикарда/аутоперикарда с целью снижения объема и длительности оперативного пособия [257].

РКО I B (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ и ограниченным распространением инфекции выбирать реконструктивные методы хирургического лечения [293–297].

РКО I B (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Дефекты ФК, створок могут быть восстановлены заплатой из аутоперикарда, либо ксеноперикарда. Результаты клапан сохраняющих вмешательств показывают низкую частоту рецидива инфекции, а в случае ИЭ ТК позволяют избежать имплантации ВОПЖ биопротезом и неминуемой дегенерации в отдаленном периоде [298]. Клинические результаты можно улучшить, сосредоточившись на ранней хирургии, до обширного разрушения клапана, чтобы обеспечить прочное восстановление и улучшить отдаленные результаты [299].*

- Не рекомендовано пациентам с ИЭ при обширном распространении инфекции на клапанный аппарат сердца проведение многокомпонентных реконструктивных вмешательств [292, 296, 299, 300].

РКО III C (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Реконструктивные вмешательства при ИЭ и распространенной деструкции клапанного аппарата сердца, (например, разрушении и дефиците передней митральной створки), не показывают преимуществ в выживаемости и рецидиве инфекции, вероятно существуют другие факторы, определяющие исход, например инфекционные патогены, сопутствующие заболевания, сердечная дисфункция [299, 301].*

- Рекомендовано при радикальном лечении пациентов с ПЭ рассмотреть возможность совместного использования аутологичных тканей, таких как сальник на ножке, мышечная ткань (например, межреберная, широчайшая мышца спины), плевроперикардиальный жир, для покрытия корня аорты с целью улучшения васкуляризации, минимизации повторного инфицирования и предоставления структурной поддержки [302, 303].

ЕОК IIB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с рецидивирующим ПЭ рассмотреть возможность в крайних случаях трансплантации сердца [4, 304].

РКО IIa C (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ при выборе вида оперативного вмешательства (реконструкция или замена клапана) и типа имплантируемого протеза применять индивидуальный подход, учитывающий большое количество факторов, включая характеристики пораженного клапана, способности и опыт хирурга, операционный риск, ожидаемую продолжительность жизни и желания пациента, с целью снижения смертности и достижения эффективного результата лечения [299, 305].

РКО I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано использование биологических протезов у пациентов с ИЭ в следующих случаях: [306, 501, 502].

1. Ранняя операция после недавнего ишемического инсульта
2. Признаки внутричерепного кровотечения
3. Женщина детородного возраста
4. Высокая вероятность длительной механической поддержки кровообращения (ЭКМО)
5. Пожилой возраст или слабость
6. Плохое или неизвестное соблюдение врачебных предписаний
7. Ожидается сложное и длительное течение послеоперационного периода.
8. При отсутствии противопоказаний для конкретного заменителя клапана окончательное решение должно определяться предпочтениями пациента

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Пациенты с инсультом подвергаются значительному риску геморрагической трансформации при имплантации механического протеза ввиду потребности проведения антикоагулянтной терапии [306]. Риск инфекционного, в том числе повторного эндокардита значительно выше у пациентов с биологическим протезом клапана [307, 308].*

3.3.7. Периоперационное ведение пациентов с инфекционным эндокардитом, анестезиологическое пособие

- У пациентов с ИЭ внесердечные очаги инфекции рекомендовано ликвидировать до проведения кардиохирургического лечения [293].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется исследование кислотно-основного состояния и газов крови (pH, BE, pCO2, PO2, Lac — анализ капиллярной/артериальной/венозной проб) с целью оценки тяжести гипоксемии и степени выраженности метаболических нарушений [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (АЧТВ, ПВ, ПИ, определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение МНО для прогноза риска периоперационных кровотечений и величины кровопотери [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется определение основных групп крови по системе AB0, антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител для решения вопроса о переливании одногрупповых эритроцитсодержащих компонентов донорской крови [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, в рамках премедикации рекомендуется с целью седации и обеспечения эмоциональной стабильности вечером накануне операции для уменьшения эмоционального стресса назначить анксиолитики. Для премедикации перед подачей пациента в операционную с целью седации и обеспечения эмоциональной стабильности применяются опиоиды и/или производные бензодиазепина [309].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Вечером накануне операции: производные бензодиазепина в индивидуальных дозировках. Перед подачей в операционную в/м тримеперидин** и/или диазепам**/мидазолам**. Из премедикации следует исключить препараты, увеличивающие ЧСС.*

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, рекомендуется для *интраоперационного обезболивания* использовать: пропофол**, производные бензодиазепина, *галогенированные углеводороды*. Фентанил** (для премедикации перед хирургическим вмешательством), Диазепам** (в рамках подготовки к операции) [309].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- При кардиохирургических операциях может быть использована как внутривенная анестезия на основе пропофола** и фентанила**, так и комбинированная анестезия с применением *галогенированных углеводородов* и фентанила** на всех этапах операции [309, 310].

РКО IIa C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Для интраоперационного обезболивания используются следующие препараты: мидазолам**/диазепам**/пропофол** и фентанил**, натрия оксибутират** возможно применение галогенированных углеводородов в комбинации с фентанилом** в/в в расчетных дозировках. В многоцентровом РКИ не выявлено каких-либо различий в клинических исходах при использовании во время кардиохирургических операций тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола** и фентанила** либо*

*комбинированной анестезии с применением галогенированных углеводородов и фентанила** [310].*

- Всем пациентам с ИЭ, поступающим в стационар для оперативного лечения, с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде рекомендуется использовать опиоиды в возрастных дозировках [309].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Препараты, используемые для обезболивания в послеоперационном периоде**:** первые сутки после операции — тримеперидин**, либо морфин** в/м каждые 4–8 часов, НПВП. При наличии специальных дозаторов (например: насосы инфузионные шприцевые и др.) эффективно применение пациент-контролируемой анальгезии фентанилом**. При сохранении выраженного болевого синдрома тримепередин**/морфин**/фентанил** по показаниям.*

3.3.8. Послеоперационные осложнения и послеоперационное наблюдение пациентов с инфекционным эндокардитом

- При ведении пациентов после операции по поводу ИЭ необходимо соблюдать рекомендации по ведению пациентов после хирургической коррекции клапанных пороков, с учетом специфики ИЭ, продолжительности АБТ [311].

РКО I B (УУР C, УДД 3)

Комментарий. *Послеоперационное наблюдение должно быть особенно тщательным ввиду известной внутрибольничной летальности оперированных по поводу ИЭ на неотложной или экстренной основе. Летальность варьируется от 10% до 20% в большинстве исследований.*

*У пациентов с ИЭ после хирургического лечения имеется высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Среди наиболее частых осложнений ИЭ в послеоперационном периоде выделяют: тяжелую коагулопатию, требующую лечения факторами свертывания крови; рестернотомию ввиду кровотечения или тампонады сердца: ОПП, требующую ЗПТ; инсульт; синдром малого сердечного выброса; пневмонию и атриовентрикулярные блокады после радикальной резекции абсцесса корня аорты с необходимостью установки постоянных электродов для имплантируемых электрокардиостимуляторов (ПЭКС***). Если летальный исход возникает в послеоперационном периоде, то причина смерти чаще всего многофакторная.*

У пациентов с ИЭ после хирургического лечения сохраняется риск развития осложнений после выписки из стационара. Среди наиболее частых осложнений можно

выделить повторную инфекцию, СН, необходимость повторного хирургического вмешательства и смерть.

- Пациентам с ИЭ, особенно после хирургического лечения, рекомендовано определять наличие ФР, ассоциированных с повышенной частотой рецидива заболевания [312, 313].

РКО I B (УУР B, УДД 3)

Комментарий. *Риск повторения инфекции у выживших больных с ИЭ равен 2–6% Выделяют два варианта повторного развития ИЭ: рецидив и реинфекцию. Хотя в литературе отсутствуют четкие определения этих клинических ситуаций, термин «рецидив» относится к повторному эпизоду ИЭ, вызванному тем же микроорганизмом; тогда как «реинфекция» обозначает инфицирование новым микроорганизмом. ФР, связанные с повышенной частотой рецидивов, перечислены в Приложении А3/20. Обычно рецидивы развиваются ввиду недостаточной длительности исходного лечения и сохранения фокуса инфекции. В случае недостаточной длительности лечения или некорректном режиме АБТ рецидив следует лечить еще 4–6 нед. в зависимости от микроорганизма и его чувствительности.*

- Пациентов с перенесенным ИЭ рекомендовано относить к категории пациентов с высоким риском развития ИЭ и проводить строгие меры профилактики (см. Приложения А3/21–А3/24) [8].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Наиболее часто реинфекция ИЭ встречается у наркоманов с в/в введением (особенно в течение первого года), после ИЭ ПК***, у больных на хроническом гемодиализе и у тех, кто имеет множество ФР ИЭ. Пациенты с реинфекцией после перенесенного ИЭ имеют неблагоприятный прогноз. Пациенты с реинфекцией имеют более высокий риск смерти и необходимости замены клапана. Паравальвулярная деструкция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов и более высокой операционной летальностью.*

3.4. Ведение пациентов с инфекционным эндокардитом в отдельных клинических ситуациях

3.4.1. Инфекционный эндокардит протезированных клапанов

- Рекомендовано пациентов с ИЭ ПК*** разделять на ранний ИЭ ПК*** и поздний ИЭ ПК*** с целью определения тактики ведения [6, 314, 315].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Поскольку имеется разница микробиологического профиля, выделяют ранний ИЭ ПК*** *(в течение 1 года) и поздний ИЭ ПК*** *(больше 1 года после операции). Основные возбудители раннего ИЭ ПК***: стафилококки, грибы и Гр- бактерии. Основные возбудители позднего ИЭ ПК***: стафилококки, стрептококки, S. bovis и энтерококки [316].*

- Рекомендовано пациентам при сомнительном/неопределенном диагнозе ИЭ ПК*** выполнять ЧП ЭхоКГ для лучшей визуализации [4, 6, 34, 76, 93, 246].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК*** выполнение лучевых методов диагностики (КТ/МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ) для лучшей визуализации пораженного клапана [317–321].

ЕОК I B (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Радиоизотопные методы исследования, ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ, внесен как новый большой критерий Дюка для диагностики ИЭ ПК*** [316].*

- Рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургичесокго лечения пациентам с ИЭ ПК*** (менее 6 месяцев с момента операции) с эксплантацией инфицированного протеза и резекцией пораженной инфекцией тканей с целью профилактики развития летальных осложнений и дисфункции миокарда [6, 287].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК*** проводить АБТ не менее 6 недель с целью обеспечения полной эрадикации возбудителя [6, 316]**.**

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК***, вызванным возбудителем с низкой вирулентностью, с благоприятными клиническими/визуальными признаками, рассмотреть возможность медикаментозной терапии с тщательным динамическим наблюдением [322–324].

ЕОК II B (УУР C, УДД 4)

3.4.1.1 Инфекционный эндокардит у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК)

Частота протезного эндокардита после ТИАК составляет 2,4–2,7% [325]. Риск ИЭ ПК*** выше в течение первого года после процедуры и предположительно связан с техническими и интраоперациоными осложнениями. Факторами развития ИЭ ПК*** являются мужской пол, интубация трахеи, хроническая болезнь почек, использование

трансфеморального доступа [326, 327]. Наиболее частыми возбудителями являются энтерококки [316].

Диагностика ИЭ ПК*** после ТИАК является сложной, многие случаи остаются недиагностированными из-за отсутствия данных и клинического опыта [328].

Клинические проявления непатогномоничны, или полностью отсутствуют в особенности у пожилых пациентов. ТТ ЭхоКГ или ЧП ЭхоКГ информативна только в 60% (при больших вегетациях, обтурирующих просвет стент-клапана). В случаях малого размера вегетаций, УЗ-диагностика не способна идентифицировать кальций/вегетации, располагающиеся в каркасе стент-клапана. В неопределенных случаях информативной является применение позитронно-эмиссионной томографии с помощью [18F] ФДГ ПЭТ/КТ, которая позволяет обнаружить аномальную метаболическую активность [248, 316]. Однако применение методов ядерной диагностики возможно, если с момента имплантации протеза клапана прошло более 3 месяцев [320].

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ПК***, осложненным дисфункцией протеза, СН, развитием абсцесса и фистулы, рассмотреть возможность выполнения операции открытым способом в условиях ИК для радикальной ликвидации инфекции [329, 330].

РКО I С (УУР С, УДД 3)

Комментарий. *В случае ИЭ ПК*** стент-клапана открытое кардиохирургическое вмешательство выполняют в 22% случаях, в остальных случаях пациентов лечат консервативно. Летальность в группах хирургического лечения составляет 16,7%, в группе АБТ –37,4% [75].*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ПК*** после ТИАК проводить комбинированное хирургическое лечение и консервативную терапию с целью снижения госпитальной и отдаленной летальности [330].

РКО I С (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с излеченным ИЭ ПК*** высокого хирургического риска при наличии дисфункции стент-клапана, рассмотреть возможность выполнения транскатеторной имплантация «клапан в клапан» для снижения риска развития СН [331].

РКО IIа С (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Хирургические эндоваскулярные вмешательства можно проводить не менее чем через 1–3 месяца после начала эффективной АБТ и излеченного ИЭ ПК***, подтвержденного методами визуализации.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ПК*** объем хирургического вмешательства определять в зависимости от распространения инфекции, сохранения целостности стенки аорты и аортомитральной непрерывности [247, 328].

РКО I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *На ранних сроках реоперации эндотелизация каркаса стент-клапана неполная, что позволяет легко эксплантировать протез [332]. В большинстве случаях эксплантация протеза сопряжена с высоким риском травмы выходного отдела левого желудочка и необходимостью выполнения вмешательств на восходящем отделе аорте [248].*

3.4.2. Инфекционный эндокардит, связанный с имплантируемыми внутрисердечными устройствами

Инфекция имлантированных ВСУ*** — тяжелое заболевание, связанное с высокой смертностью. Увеличение частоты установки ВСУ*** сопряжено с ростом доли пациентов старшего возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний. Это приводит к риску инфицирования ВСУ***, в том числе — развитию ИЭ. Частота инфекции ВСУ*** составляет 1,9 на 1000 устройство-лет с более высокой вероятностью инфекции для ИКД*** в сравнении с постоянными водителями ритма. Алгоритм диагностики инфекции ложа ВСУ*** или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ***, представлен в Приложении Б7.

- Рекомендовано у пациентов с инфекцией ВСУ*** определять следующие сценарии развития ИЭ: локальная инфекция устройства и ИЭ ВСУ*** для принятия тактики лечения [333].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Локальная инфекция определяется как инфекция, ограниченная карманом самого устройства, и клинически предполагается при наличии признаков местного воспаления в кармане генератора, включая эритему, повышение местной температуры, флуктуацию, несостоятельность раны, эрозии, болезненность и гнойное отделяемое. ИЭ ВСУ*** определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда.*

*Факторы риска развития инфекции ВСУ*** ассоциированы с двумя основными положениями: факторы риска самого пациента и факторы риска выполняемой процедуры имплантации. Факторы со стороны пациента включают ОПП, назначение глюкокортикоидов, наличие застойной СН, гематом, сахарного диабета или использование антикоагулянтов (B01A Антитромботические средства). К факторам*

*риска выполняемой процедуры относятся: вид хирургического вмешательства, место вмешательства, использование перипроцедурного временного водителя ритма, неиспользование антибиотикопрофилактики периоперационно, лихорадка в течение 24 ч до имплантации и опыт врача-хирурга. Наиболее частыми возбудителями ИЭ, ассоциированного с ВСУ***, являются стафилококки (60–80%), преимущественно CoNS. Устойчивость к метициллину среди стафилококков варьируется между исследованиями, но невысокая частота метициллин-устойчивых CoNS показана для лиц без анамнеза контакта с медицинскими учреждениями, тогда как высокий уровень устойчивости к метициллину у CoNS связан с инфицированием в лечебных учреждениях. Полимикробная инфекция иногда включает и один вид CoNS. Corynebacterium spp., Propionibacterium acnes, Гр- бактерии и Candida spp. редко встречаются при инфекции ВСУ*** [333–335]. Диагностика ИЭ ВСУ*** остается сложной в связи со стертой клинической картиной и трудностями визуализации. Клиническая картина ИЭ ВСУ*** отличается преобладанием респираторных и ревматических синдромов, локальных признаков инфекции. ИЭ ВСУ*** следует подозревать при наличии у пациента с ВСУ*** лихорадки неясного генеза. Лихорадка зачастую не выражена, особенно у пожилых. Как и при других формах ИЭ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность и ЭхоКГ — краеугольные камни диагностики. Бактериемия S. aureus может быть единственным проявлением инфицирования ВСУ***.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВСУ*** для этиологической диагностики выполнить три или более микробиологических (культуральных) исследования крови на стерильность до назначения АБТ [25, 41].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с инфекцией ВСУ*** в случае извлечения, имплантированного ВСУ*** его исследование на микробиологическое (культуральное) исследование для идентификации возбудителя [25].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано выполнение ТТ ЭхоКГ и ЧП Эхо КГ при подозрении на ИЭ ВСУ*** для выявления вегетаций [82,336–338].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *ЭхоКГ играет ключевую роль при ИЭ ВСУ*** и полезна для диагностики как вегетаций на электродах, так и вовлечения створок, для уточнения регургитации на трехстворчатом клапане, измерения вегетаций и наблюдения после экстракции электрода. ЧП ЭхоКГ имеет более высокую чувствительность и специфичность для диагностики связанного с электродом эндокардита. Показано*

*выполнение обоих исследований при подозрении на ИЭ ВСУ***. Алгоритм диагностики инфекции ложа ВСУ*** или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ***, представлен в Приложении Б7.*

- Рекомендовано у пациентов с подозрением на ИЭ ВСУ*** с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность и отрицательной ЭхоКГ рассмотреть возможность внутрисердечной ЧП ЭхоКГ [339–341].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с подозрением на ИЭ ВСУ***, положительной гемокультурой и отрицательной ЭхоКГ рассмотреть возможность выполнения ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами или ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ, как дополнительных методов визуализации [25, 133].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Обычное ЭхоКГ-исследование не исключает ИЭ ВСУ***. В сложных случаях можно прибегнуть к ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ, которые описаны как дополнительные методы в диагностике ИЭ ВСУ*** и связанных осложнений, включая легочные септические абсцессы.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ ВСУ*** диагноз устанавливать на основании критериев Дюка, однако у пациентов с ИЭ ВСУ*** критерии обладают недостаточной чувствительностью [33, 342].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Критерии Дюка трудно применять к таким пациентам ввиду низкой чувствительности. Специально были разработаны модифицированные критерии Дюка, включающие локальные признаки инфекции и легочные эмболии как большие критерии.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВСУ***, так же, как и при инфицировании кармана имплантированного устройства, применять продленную АБТ, как до, так и после полного удаления устройства [342].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Поскольку большинство инфекций так или иначе связаны со стафилококками, а среди них около 50% являются метициллин-резистентными, для эмпирической терапии следует использовать ванкомицин**. Даптомицин**, одобренный для лечения ПИЭ и бактериемии, вызванной S. aureus, является перспективным препаратом для лечения инфекции ВСУ***. Длительность терапии должна быть 4–6 нед. в большинстве случаев. Не менее 2 нед. парентерального введения показано после удаления всех инфицированных устройств у пациентов с инфекцией кровотока.*

*Пациенты с устойчивой бактериемией (положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность более 24 ч), несмотря на удаление ВСУ*** и адекватную антимикробную терапию, должны получать парентерально препараты как минимум 4 нед.*

- Рекомендовано пациентам с подтвержденным ИЭ ВСУ*** полное удаление ВСУ***[25, 342–344].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *В случае определенного ИЭ ВСУ*** только одна медикаментозная терапия ассоциирована с более высокой летальностью и риском рецидива.*

- Рекомендовано продление антибактериальной терапии ИЭ ВСУ*** до 4–6 недель после удаления устройства при наличии септических эмболов или протезированных клапанов [345].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано в случаях возможного ИЭ ВСУ*** или скрытой грамположительной бактериемии или фунгемии полное удаление системы ВСУ*** при сохранении бактериемии/фунгемии после курса антимикробной терапии [346–349].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано полное удаление системы ВСУ*** в случае клапанного ИЭ у пациентов с ВСУ***, даже без определенного вовлечения электродов, принимая во внимание выявленный патоген и необходимость в хирургическом вмешательстве на клапане [346–350].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано большинству пациентов с ИЭ ВСУ*** выполнять чрескожную экстракцию электродов даже у тех, у кого длина вегетаций превышает 10 мм [25, 351, 352].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Принимая во внимание риск открытой операции, трансвенозная экстракция электрода является предпочтительным методом. Важно удалить все устройства, чтобы предотвратить повторение инфекции. В опытных центрах летальность во время процедуры составляет 0,1–0,6%. Типичные электроды ИКД*** тяжелее удалить, чем электроды традиционных ЭКС***, которые обычно удаляются простым вытягиванием вручную. Эмболия легочных артерий как результат отрыва вегетаций во время экстракции возникает часто, особенно если вегетации большие. Но эти эпизоды часто бессимптомны, и чрескожная экстракция остается рекомендуемым*

методом даже в случаях больших вегетаций, так как общие риски выше при хирургическом удалении.

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВСУ*** и большими вегетациями (>20 мм) рассмотреть возможность хирургического удаления устройства [342, 343, 353–355].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендована хирургическая экстракция устройства у пациентов с ИЭ ВСУ***, если чрескожная экстракция неполная или невозможна или когда ассоциирована с тяжелым деструктивным эндокардитом трикуспидального клапана [33, 173, 354, 355].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендована оценка необходимости реимплантации устройства у пациентов с ИЭ ВСУ*** после его удаления [335, 356].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Первый шаг перед реимплантацией — повторная оценка показаний для установки ВСУ***. В существенном числе случаев реимплантация не нужна.*

- Рекомендовано пациентам с наличием показаний для повторной имплантация ВСУ*** после его извлечения по причине ИЭ ВСУ***, проводить ее в месте, удаленном от предыдущего местоположения ВСУ***, как можно позже, как только исчезнут признаки и симптомы инфекции и пока результаты посева крови не будут отрицательными в течение как минимум 72 часов при отсутствии вегетаций и отрицательными в течение как минимум 2 недель, если вегетации были визуализированы [233, 357].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Немедленной реимплантации нужно избегать ввиду риска реинфекции [333, 335, 356, 358]. Результат микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность должен быть отрицательным как минимум в течение 72 ч до установки нового устройства. В случаях доказанной остаточной инфекции клапана имплантацию следует отсрочить как минимум на 14 дней.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВСУ*** после удаления ВСУ*** рассмотреть возможность проведения «временной» контрлатеральной активной фиксации у зависимых от ЭКС*** пациентов, требующих длительного времени АБТ перед реимплантацией [359].

ЕОК IIb C (УУР A, УДД 3)

- Не рекомендована всем пациентам с ИЭ ВСУ*** временная установка ЭКС*** [360].

ЕОК III C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Временный ЭКС*** несет риск последующего инфицирования ВСУ***, и по возможности нужно избегать его использования. У зависимых от ЭКС*** пациентов временное использование активно фиксируемых электродов, соединенных с внешними устройствами, описывается как «бриджинг» (создание перехода), который делает возможной раннюю мобилизацию с уменьшением риска связанных с ЭКС*** нежелательных явлений [361–363].*

- Рекомендовано всем пациентам перед имплантацией устройства в качестве антибиотикопрофилактики применять цефалоспорины первого поколения — цефазолин** (режим дозирования см. инструкцию) или #цефуроксим** (6 г/сутки до 24–36 часов после вмешательства и в течение 1 часа до процедуры) [4, 25, 364–366].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Ванкомицин**, #тейкопланин (400–800 мг 1–2 введения в/в) [367] могут рассматриваться вместо цефазолина** в центрах, где высока резистентность стафилококков к оксациллину**, а также у пациентов высокого риска или при противопоказаниях к цефалоспоринам.*

- Рекомендовано у всех пациентов до имплантации ВСУ***, санировать потенциальные источники бактериемии за 2 и более недели, за исключением экстренных вмешательств [4].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам, перенесшим операцию по поводу клапанного ИЭ и полной атрио-вентрикулярной блокады имплантация эпикардиального кардиостимулятора при наличии одного из следующих предикторов стойкой атрио-вентрикулярной блокады: предоперационное нарушение проводимости, инфекция *S. aureus*, абсцесс корня аорты, поражение трехстворчатого клапана или предшествующая операция на клапане [368].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано в случаях возможного ИЭ ВСУ*** при скрытой грамотрицательной бактериемии полное удаление системы при сохранении персистирующей/рецидивирующей бактериемии после курса антимикробной терапии [369–371].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано продление антибактериальной терапии ИЭ ВСУ*** до 4–6 недель после извлечения ВСУ*** при наличии септических эмболов или протезированных клапанов [6].

ЕОК IIa C (УУР B, УДД 3)

- Не рекомендовано удалять ВСУ*** после однократного положительного результата анализа крови при отсутствии других клинических признаков инфекционного процесса [346].

ЕОК III (УУР А, УДД 2)

3.4.3. Инфекционный эндокардит в отделении реанимации и интенсивной терапии

Пациенты с ИЭ могут быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) по ряду причин, требующих интенсивного мониторинга, применения контролируемой гемодинамической поддержки, персонализированной коррекции сердечной и полиорганной недостаточности. Во-первых, из-за развития осложнений ИЭ, таких как септического, кардиогенного или комбинированного шока, острой сердечной недостаточности, ряда эмболических (главным образом, церебральных) и неэмболических осложнений. Во-вторых – после проведенного хирургического лечения по поводу ИЭ для дальнейшего наблюдения в ОРИТ [6, 258, 372]. Летальность при ИЭ, требующем госпитализации в ОРИТ, остается особенно высокой 20–42% [9, 372–374]. Для пациентов ОРИТ характерен высокий риск нозокомиальных инфекций, что также определяет риск развития нозокомиального ИЭ, особенно у пожилых и/или на фоне имплантированных электронных (кардиостимуляторы, кардиовертер-дефибрилляторы, аппараты для ресинхронизирующей терапии) и неэлектронных (например, центральные венозные катетеры) устройств [6, 244]. В структуре возбудителей ИЭ в ОРИТ преобладают S. aureus (80–90%), Str. viridans (26 %) и прочие стрептококки (19 %). В последние годы наблюдается значимый рост частоты ИЭ, вызванного Enterococcus spp. (11 %) и коагулазонегативными стафилококками [372, 375, 376]. Растущей проблемой ИЭ в ОРИТ является грамотрицательная флора и грибковый ИЭ (как правило Candida spp.). В целом можно отметить следующие особенности ИЭ у пациентов ОРИТ [6, 258, 372, 377]:

- Показаниями к переводу в ОРИТ в большинстве случаев являются сепсис, септический шок, дыхательная недостаточность, эмболические осложнения
- Помимо ИЭ, часто наблюдается ряд других, конкурирующих с диагнозом ИЭ, причин сепсиса, сердечной недостаточности, острого повреждения почек и других состояний
- Характерна стертая клиническая картина ИЭ и снижение чувствительности критериев Дюка, которые не валидированы для пациентов ОРИТ и для пациентов с нозокомиальным ИЭ и ИЭ ВСУ***

- Снижение чувствительности ЭхоКГ в диагностике ИЭ, особенно ТТ ЭхоКГ на фоне ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха
- Низкая достоверность результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность в связи с необходимостью проведения ранней антимикробной терапии
- Высокая частота ИЭ, вызванного S. aureus, коагулазонегативными стафилококками (например, S. epidermidis) и E. fecalis. Риск инфекции кровотока, вызванной резистентными и (гипер-) вирулентными грамотрицательными возбудителями (например, Klebsiella spp.).
- Более частое наличие внутрисосудистых имплантированных устройств (центральный венозный катетер, временный/постоянный электрокардиостимулятор)

- Рекомендовано пациентам ОРИТ с ИЭ устанавливать диагноз на основании модифицированных критериев Дюка 2023 [6, 316].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Клиническая манифестация ИЭ у пациентов ОИТ может быть атипичной и иметь ряд важных особенностей. Клинические признаки могут быть «стерты» на фоне сопутствующих заболеваний и методов интенсивной терапии. Так, повышение температуры тела может быть объяснено конкурирующей нозокомиальной инфекцией, признаки эмболических неврологических осложнений скрыты вследствие седации, а повреждение почек и прочих органов расценено как системное проявление полиорганной недостаточности на фоне септического шока. Критерии Дюка были недавно модифицированы с учетом появления новых факторов риска и методов диагностики [6, 316]. Следует отметить, что они валидированы исключительно для левостороннего ИЭ нативных клапанов вне ОРИТ [378]. Весьма вероятно, что диагностическая точность критериев Дюка у пациентов ОРИТ существенно ниже, особенно при ИЭ протезированных клапанов и внутрисердечных устройств [316, 372].*

- Рекомендовано сохранять высокую степень подозрения на ИЭ у пациентов ОРИТ с с признаками системной септической эмболии, при выявлении по результатам микробиологического исследования типичных возбудителей ИЭ и наличии системного воспалительного ответа при отсутствии альтернативных достоверно установленных очагов инфекции, несмотря на отрицательные результаты ТТ ЭхоКГ [372].

ЕОК IIb В (УУР С, УДД 5)

Комментарий*: ТТ ЭхоКГ обладает низкой чувствительностью при ИЭ у пациентов ОРИТ [6]. Следует крайне настороженно относиться к следующим признакам системной и тем более мультифокальной эмболии*: абсцесс(ы) головного*

мозга, селезенки и периартикулярной зоны, артрит, эпидуральный абсцесс, псоит, остеомиелит (спондилит), множественные одномоментные флегмоны и абсцессы мягких тканей. Не следует исключать ИЭ в отсутствие видимых вальвулярных или экстравальвулярных вегетаций и альтернативных первичных очагов инфекции. При проведении ЭхоКГ необходимо обратить внимание на такие возможные признаки ИЭ как утолщение створок клапана (-ов), вновь возникшую регургитацию и паравальвулярные изменения [316, 372, 377].

- Рекомендовано выполнение ЧП ЭхоКГ пациентам ОРИТ на ИВЛ с осложненной бактериемией и высокой вероятностью или подтверждённой системной эмболией для подтверждения/исключения ИЭ [379].

РКО IIa B (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Информативность ТТ ЭхоКГ может быть снижена вследствие гиперинфляции легких и ограничения акустического окна исследования на фоне инвазивной или неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха. Кроме того, могут наблюдаться гемодинамические проблемы при повороте пациентов ОРИТ с шоком на бок. Чувствительность ТТ ЭхоКГ по выявлению вегетаций нативных клапанов составляет 60-70 % [372, 377], но при размере вегетаций менее 5–6 мм, ИЭ ВСУ*** и ИЭ протезированных клапанов она значимо ниже — 40–50 %. В связи с этим ЧП ЭхоКГ служит методом выбора у пациентов ОРИТ в целом и, особенно, при ИЭ протезированных клапанов, ИЭ ВСУ*** и, в частности, при установленном центральном венозном катетере [379]. Отрицательные результаты ЧП ЭхоКГ могут быть дополнительным аргументом к поиску альтернативного диагноза и изменению тактики по проведению антибактериальной терапии.*

- Рекомендовано раннее назначение эмпирической антимикробной терапии в течение первого часа после поступления пациента в ОРИТ и трехкратное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам до начала антимикробной терапии при возможном/вероятном/достоверном ИЭ, осложненном септическим шоком [6, 41].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ в ОРИТ проводить медикаментозную терапию и хирургическое лечение согласно общим принципам терапии пациентов с ИЭ, учитывая тяжесть состояния пациента, сопутствующие факторы, наличие сепсиса и септического шока [6, 244, 380, 381].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Антимикробная терапия и показания к хирургическому лечению у пациентов с ИЭ описаны в соответствующих разделах клинических рекомендаций. У пациентов с ИЭ в ОРИТ отмечается самый высокий уровень летальности среди оперированных по поводу ИЭ. Принятие решения о выборе тактики ведения таких пациентов, когда сосуществуют показания и противопоказания к кардиохирургическому лечению, сложны и должны приниматься в контексте междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля («Команда эндокардита»), учитывая тяжесть состояния пациента и сопутствующие факторы, в первую очередь наличие сепсиса и септического шока [380, 381].*

3.4.4. Инфекционный эндокардит правых отделов сердца

Правосторонний ИЭ (ПИЭ) составляет ~5–34,6% всех случаев ИЭ [11, 19, 382, 383]. Факторы риска правостороннего ИЭ включают пациентов с ВПС (смотри главу 3.4.5.), пациентов с центральными венозными катетерами и ВСУ*** (смотри главу 3.4.2), а также пациентов с ослабленным иммунитетом, например ВИЧ-инфекцией и наркотической зависимостью. Этиологическим фактором ПИЭ чаще всего является стафилококковая инфекция. S. aureus встречается у 38–70% пациентов с ПИЭ, наблюдается тенденция к росту частоты MRSA и полимикробной инфекции.

Чаще всего при ПИЭ поражается трикуспидальный клапан — до 90–100% при ИЭ наркоманов и у 56,4–82% больных, не применявших наркотики [384–386]. Другие возможные локализации ИЭ в правых отделах: электроды ЭКС***, клапан легочной артерии, Евстахиев клапан, Тебезиев клапан, другие малые врожденные аномалии правого предсердия и пристеночное расположение. Вовлечение правых отделов сердца изредка наблюдается в сочетании с поражением митрального или аортального клапанов [387, 388]. Госпитальная летальность при ПИЭ составляет 5–15%. Типичные проявления ПИЭ — лихорадка, бактериемия и множественные септические кардиогенные эмболии в малом круге кровообращения, которые проявляются болью в груди, кашлем, кровохарканьем, одышкой. У 65–100% пациентов развивается септическая полисегментарная эмбологенная пневмония с характерным двусторонним поражением легких и выявлением при рентгенологическом исследовании множественных быстро меняющихся очаговых инфильтратов с абсцедированием и последующим формированием кистоподобных полостей [11, 107]. Изолированная правосторонняя СН может быть вызвана как легочной гипертензией, так и тяжелой трикуспидальной регургитацией или обструкцией, но наблюдается редко.

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ПИЭ для верификации диагноза и оценки в динамике проводить визуализацию ИЭ с помощью ТТ ЭхоКГ, кроме случаев ИЭ ЭКС***, когда требуется ЧП ЭхоКГ [4, 6].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов при одозрении на ИЭ легочного клапана рассмотреть возможность выполнения ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ при недостаточной визуализации по данным ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ для подтверждения диагноза ИЭ, особенно у пациентов с протезом клапана [389, 390].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ для выбора тактики ведения определять предикторы неблагоприятного прогноза: размер вегетаций более 20 мм, грибковая этиология, персистирующая бактериемия, сочетание с поражением левых отделов сердца, невозможность проведения хирургического лечения, иммунный статус (CD4 <200 клеток/мкл при ВИЧ-инфекции) [391–394].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ПИЭ назначать эмпирическую терапию, основываясь на наибольшей вероятности инфицирования *S. aureus*, учитывая данные локальной антибиотикорезистентности, тип вводимого наркотического средства и локализацию эндокардита [395].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Эмпирическая АБТ включает пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам, #ванкомицин** или даптомицин**, в зависимости от местной распространенности MRSA, в комбинации с #гентамицином**. Если пациент-наркоман применяет пентазоцин, следует добавлять антибиотик с антисинегнойной активностью (Антибактериальные препараты системного действия). Если наркоман применяет «коричневый героин в лимонном соке», имеется высокая вероятность инфицирования Candida spp. (не albicans виды), в связи с чем следует добавить антимикотическое лечение. Как только верифицирована этиология ИЭ, АБТ нужно скорректировать.*

- Рекомендовано у пациентов с ПИЭ и благоприятным прогнозом в качестве стартовой терапии назначение двухнедельной терапии оксациллином** без #гентамицина** [184, 396–398].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Двухнедельное лечение оксациллином** без #гентамицина** эффективно для пациентов с изолированным ИЭ трикуспидального клапана, только если*

есть все критерии из следующего списка: MSSA-инфекция; хороший ответ на лечение; отсутствие эмпиемы плевры и эмболических осложнений инфекции; отсутствие сердечных и внесердечных осложнений; отсутствие инфекции протеза клапана или сочетания с ЛИЭ; вегетация размером меньше 20 мм; отсутствие иммуносупрессии (CD4 менее 200 клеток/мкл) с или без СПИД.

- Рекомендовано у пациентов с ПИЭ терапию антибактериальными препаратами гликопептидной структуры (#ванкомицин**) проводить не менее 4–6 недель [399–401].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

Комментарий. *Ввиду ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и повышенного выведения препарата у наркоманов с внутривенным введением наркотиков, антибиотики гликопептидной структуры (#ванкомицин**) не следует использовать коротким курсом. Стандартный 4–6-недельный режим следует использовать в следующих ситуациях: медленный клинический или микробиологический ответ (более 96 ч); ПИЭ, осложненный правосторонней СН, вегетациями более 20 мм, острой дыхательной недостаточностью, септическими отсевами вне легких (включая эмпиему плевры) или внесердечными осложнениями, например, синдром ОПП; терапия антибиотиками, отличными от пенициллинов с пенициллиназа-устойчивой активностью; при наркомании с тяжелой иммуносупрессией (CD4 менее 200 клеток/мкл) с или без СПИД; или ассоциированный ЛИЭ.*

- Рекомендовано рассмотреть у пациентов с ПИЭ в качестве альтернативы стандартной внутривенной терапии при инфицировании *S. aureus* назначение пероральной комбинации #ципрофлоксацина** с рифампицином** [402] или #моксифлоксацина** [400].

ЕОК IIb B (УУР В, УДД 3)

Комментарий. *Если стандартный в/в путь введения невозможен, ПИЭ, вызванный S. aureus у наркоманов, можно лечить перорально #ципрофлоксацином** (750 мг дважды в день) в сочетании с рифампицином** (300 мг дважды в день), при условии неосложненного течения ИЭ, вызванного штаммом S. aureus, чувствительным к обоим препаратам и возможности тщательного контроля приверженности пациента к лечению.*

- Рекомендовано рассмотреть назначение даптомицина** пациентам с ПИЭ, вызванным *S. aureus*, при отсутствии эффекта предыдущих схем [162].

РКО IIa B (УУР В, УДД 2)

Комментарий. *Эффективность даптомицина** не уступающая стандартной терапии при лечении инфекций S. aureus, включая ПИЭ, подтверждена в рандомизированном контролируемом исследовании. Большинство авторов рекомендует применять высокие дозы #даптомицина** (10 мг/кг/24 ч) и комбинировать даптомицин** с фосфомицином** для профилактики развития резистентности к этому препарату. Антибиотики гликопептидной структуры (например, ванкомицин**) или даптомицин** — препараты выбора для инфекций MRSA [92, 392]. #Ванкомицин** может иметь меньшую эффективность при инфекциях, вызванных изолятами S. aureus с МПК #ванкомицина** выше 1 мкг/мл. В этих случаях даптомицин** является препаратом выбора.*

- Рекомендовано назначение стандартных схем терапии как для общей популяции у наркоманов с ИЭ, вызванным микроорганизмами, отличными от *S. aureus [4]*.

РКО I C(УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Показания к хирургическому лечению ПИЭ имеют ограничения, связанные с низкой социальной ответственностью пациентов-наркоманов и высоким риском рецидива ИЭ у них.*

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ хирургическое лечение выполнять при наличии правожелудочковой СН с плохим ответом на диуретики, возникшей в результате острой тяжелой регургитации на трикуспидальном клапане [4, 6, 403, 404].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано выполнять хирургическое лечение пациентам с ПИЭ, вызванным микроорганизмами, которые не поддаются АБТ (например, персистирующая грибковая инфекция), или при бактериемии (например, ассоциированной с *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющейся в течение 7 дней и более, несмотря на адекватную антимикробную терапию [4, 403].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с персистирующими вегетациями, тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки после рецидивирующей легочной эмболии, выполнять хирургическое лечение (пластику или протезирование пораженного клапана) для улучшения исхода [297].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ с или без правожелудочковой СН при наличии крупных вегетаций более 20 мм на трикуспидальном клапане, после рецидивирующей септической тромбоэмболии легочной артерии выполнять

хирургическое лечение (пластику или протезирование пораженного клапана) для улучшения исхода [4, 6, 403].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ и одновременным поражением левых отделов сердца отдавать предпочтение хирургическому лечению (пластика и/или протезирование пораженных клапанов) [405].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ПИЭ и ВИЧ проводить хирургическое лечение, по стандартным показаниям (пластика или протезирование пораженного клапана) для улучшения исхода [4, 403].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Кардиохирургическое вмешательство у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ИЭ не ухудшает прогноз ни ИЭ, ни ВИЧ инфекции.*

- Рекомендовано у пациентов с ПИЭ при оперативном лечении трикуспидального клапана использовать следующие техники: вальвулоэктомия, восстановление клапана и замена клапана [4, 403].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендуется при наличии показаний к оперативному лечению ИЭ трикуспидального клапана отдавать предпочтение пластике трикуспидального клапана вместо протезирования, если это возможно, для уменьшения тромбогеморрагических осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде [404].

ЕОК IIa B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано рассмотреть возможность профилактической постановки эпикардиального электрода при проведении хирургического вмешательства на трикуспидальном клапане, особенно если в операционной подтверждается блокада сердца, с целью предотвращения повреждения замененного клапана во время последующего смещения электрода и снижения риска повторного инфицирования [403].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано рассмотреть возможность удаления вегетаций из правых отделов сердца путем эндоваскулярной аспирации для снижения инфекционной нагрузки и достижения клинической стабильности у отдельных пациентов, которые имеют высокий риск хирургического вмешательства [6, 406].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Пластика трикуспидального клапана применяется чаще, чем протезирование [407]. Пластика трикуспидального клапана также может быть связана*

с лучшими краткосрочными и долгосрочными результатами, чем протезирование при правостороннем ИЭ, особенно в отношении рецидивирующей инфекции и необходимости повторного хирургического вмешательства [383, 404]. При протезировании трикуспидального клапана в большинстве случаев используются биопротезы. В исключительных случаях может быть выполнена вальвулоэктомия без замены протезом, однако, она может быть связана с тяжелой послеоперационной правожелудочковой СН, особенно при наличии легочной гипертензии. В этих случаях протезирование клапана может быть проведено при излечении инфекции у пациентов, прекративших употреблять наркотики. При необходимости замены клапана легочной артерии предпочтительно использовать гомографт, либо, если это невозможно, то ксенографт.

3.4.5. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца

Несмотря на то, что заболеваемость ВПС относительно постоянна, общая численность населения с ВПС постоянно растет из-за увеличения выживаемости после хирургического вмешательства по поводу ВПС в детстве и увеличения продолжительности жизни взрослых с ВПС. Наличие ВПС, даже после коррекции, признано пожизненным потенциальным субстратом для ИЭ, однако риск ИЭ зависит от типа ВПС. Крупных исследований у этой категории пациентов крайне мало, имеются только данные ретроспективных исследований, часто связанных со специфическими выборками в специализированных центрах, которые трудно экстраполировать на общую популяцию. Распространенность ИЭ при ВПС в 15–140 раз выше, чем в общей популяции (самый высокий уровень — из центра с высокой специализацией). Частота ИЭ ниже у детей (0,04% в год), чем у взрослых с ВПС (0,1% в год). Распространенность ВПС у пациентов с ИЭ варьируется (возможно, из-за отклонений в отборе) в диапазоне от 2% до 60% с небольшим преобладанием мужчин.

- Рекомендовано оценивать риск развития ИЭ всем пациентам с ВПС для своевременной профилактики. Простые дефекты, такие как ДМПП, открытый артериальный проток и стеноз легочного клапана, имеют низкий риск развития ИЭ. Более высокий риск ИЭ ассоциирован, например, с двустворчатым аортальным клапаном. С наиболее высоким риском развития ИЭ ассоциируются сложные пороки с гемодинамически значимыми нарушениями: ВПС синего типа; любые ВПС, корригированные с помощью протезного материала в течение 6 месяцев после процедуры или на протяжении всей жизни, если сохраняется остаточный шунт или клапанная регургитация [4, 6, 313].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

Комментарий. *ВПС с гемодинамически значимыми нарушениями, например, двустворчатый аортальный клапан, имеют более высокий риск развития ИЭ. Однако ВПС может состоять из комплекса изменений, каждое из которых вносит вклад в общий риск ИЭ. Например, частота ИЭ существенно выше у пациентов с ДМЖП, когда есть ассоциированная аортальная регургитация.*

Этиология, клиническая картина, осложнения и критерии постановки диагноза ИЭ не отличаются от таковой при ИЭ приобретенных пороков сердца. Однако при ВПС правосторонний ИЭ встречается чаще, чем при ИЭ, ассоциированном с приобретенными пороками сердца.

- Рекомендовано пациентам с ВПС для снижения риска ИЭ проводить первичную профилактику по тем же схемам, как и в общей популяции [408, 409].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Значительную роль играет своевременная санация ротовой полости, зубная и кожная гигиена, о которых идет речь в Приложении А3/22–А3/23. Однако есть проблема с обучением (в особенности у пациентов, не наблюдающихся в центрах ВПС) в плане настороженности в отношении ИЭ, необходимости профилактики ИЭ в популяции ВПС. В этой группе следует отказаться от косметического татуирования и пирсинга (хотя бы в области языка и слизистых).*

- Рекомендовано пациентам с ВПС для предотвращения ИЭ воздержаться от пирсинга и татуировок [408].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано пациентам с ВПС при подозрении на ИЭ выполнять ТТ ЭхоКГ и при недостаточной информативности исследования – выполнять ЧП ЭхоКГ для подтверждения или исключения ИЭ [410].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Сложная анатомия и наличие искусственных материалов могут снизить уровень выявления вегетаций и других признаков ИЭ, делая предпочтительной ЧП ЭхоКГ, особенно у взрослых. Отрицательные данные не исключают диагноз.*

- Рекомендовано Ведение пациентов с ВПС и ИЭ осуществлять в хирургических центрах, специализирующихся на пороках сердца [150].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с ВПС с целью лечения ИЭ проводить консервативную терапию по общим принципам [4].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВПС проводить хирургическое лечение при неэффективности консервативной терапии, при развитии тяжелых нарушений гемодинамики и риске опасных септических эмболий [411, 412].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ ВПС определять прогноз [413, 414].

РКО I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Прогноз у больных ИЭ при ВПС лучше, чем в общей популяции больных ИЭ с приобретенными пороками сердца. ИЭ при ВПС имеет смертность 6–15%. Такой, лучший, прогноз в сравнении с приобретенной патологией может быть связан с более высокой долей ПИЭ или более качественной помощью в специализированных центрах ВПС. Хирургическая коррекция ВПС снижает риск ИЭ, если выполнена без остаточного дефекта. Имплантация искусственных клапанов для коррекции ВПС увеличивает риск развития ИЭ.*

3.4.6. Инфекционный эндокардит во время беременности

Для врача всегда непросто вести пациентку во время беременности, с измененной гемодинамикой и сердечно-сосудистой физиологией, которая может имитировать заболевания сердца и изменять клиническую картину [415, 416]. Встречаемость ИЭ во время беременности находится на уровне 0,006% [417]. Распространенность ИЭ у пациентов с заболеваниями сердца 0–1,2% и выше у женщин с механическими протезами (протез аортального клапана механический двустворчатый***, протез митрального клапана механический двустворчатый***) [418–421]. Поэтому ИЭ при беременности верифицируется редко и является или осложнением уже имевшегося порока, или результатом наркомании с в/в введением. У беременных могут быть использованы стандартные схемы АБТ на любом сроке беременности, исходя из высокого риска летального исхода в случае позднего старта и неадекватной терапии. Свидетельства о токсичности для плода опубликованы только на основании экспериментальных исследований для фторхинолонов и тетрациклинов. Максимально безопасными и изученными с точки зрения безопасности для плода являются бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины или другие бета-лактамные антибактериальные препараты. В опубликованной литературе нет данных о негативных последствиях для беременной и плода применения ванкомицина**, однако общее число наблюдений невелико. Назначение АБТ для лечения беременных с ИЭ должно осуществляться по жизненным показаниям мультидисциплинарной командой с участием врачей — акушеров-гинекологов, врачей-специалистов по лечению инфекционных

заболеваний, врача-клинического фармаколога. Решение должно быть принято индивидуально и оформлено в соответствии с локальными актами.

- Рекомендовано беременным пациенткам с риском развития ИЭ первичную профилактику проводить по тем же схемам, как и в общей популяции [422].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Не рекомендовано выполнение антибиотикопрофилактики беременным пациенткам с любым риском развития ИЭ во время влагалищного родоразрешения через естественные родовые пути или при кесаревом сечении [422].

ЕОК III B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано у беременных с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом исключать ИЭ [4].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *ИЭ ассоциируется с высокой частотой летальных исходов как в отношении матери, так и плода. Материнская смертность при ИЭ достигает 33% (в большинстве случаев — от сердечной недостаточности или эмболий), а смерть плода составляет около 29% [417]. Пристальное внимание нужно уделять любой беременной с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом.*

- Рекомендовано всем беременным пациенткам для исключения ИЭ выполнять ТТ ЭхоКГ как способ визуализации первого выбора [4].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с подозрением на ИЭ и отсутствием изменений/неинформативным данным ТТ ЭхоКГ выполнять ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано беременным пациенткам диагноз ИЭ выставлять по тем же критериям, что и в общей популяции [422].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано рассмотреть возможность выполнения других визуализирующих методов исследования таких как КТ сердца, МРТ сердца во время беременности только по жизненным показаниям для подтверждения или исключения тромбоэмболических, септических осложнений ИЭ [4].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с достоверным или вероятным ИЭ сразу после установления диагноза назначить эмпирическую АБТ с учетом фетотоксичных эффектов антибактериальных препаратов системного действия, не

дожидаясь результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность [4].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Своевременная диагностика и выбор правильной тактики лечения (АБТ/хирургическое лечение) уменьшают риск смерти матери и плода.*

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с ИЭ при идентификации возбудителя (как правило, в течение 48 часов) изменить АБТ с эмпирической на соответствующую по чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с учетом потенциальных фетотоксичных эффектов антибактериальных препаратов системного действия [4].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с ИЭ назначать антибактериальные препараты системного действия, разрешенные к применению во всех триместрах беременности: бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины; ампициллин**; даптомицин**; оксациллин** и цефалоспорины [4].

ЕОК I B (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано беременным пациенткам с ИЭ при наличии жизненных показаний рассмотреть возможность назначения аминогликозидов [4].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *При наличии жизненных показаний следует рассмотреть возможность назначения любых необходимых классов антибактериальных препаратов системного действия.*

- Рекомендовано беременным пациенткам с ИЭ при развитии кардиогенного шока или рефрактерной к медикаментозной терапии СН, развившейся на фоне острой клапанной недостаточности рассмотреть возможность выполнения неотложного хирургического вмешательства [4, 422].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с ИЭ в случае неотложного хирургического вмешательства для повышения шансов жизнеспособности плода предварительное родоразрешение [4, 422].

РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с ИЭ и неконтролируемой инфекцией и/или в целях предотвращения эмболии оценивать в индивидуальном порядке соотношение рисков для плода при оперативном вмешательстве и риска материнских осложнений при использовании консервативной тактики лечения [416, 422].

РКО I С (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано всем беременным пациенткам с ИЭ наблюдение, лечение и родоразрешение выполнять в специализированном медицинском учреждении не менее 3 уровня [422, 423].

РКО I С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Быстрое выявление ИЭ и адекватное лечение важны для снижения риска смерти как матери, так и плода [417].*

3.4.7. Инфекционный эндокардит у пациентов с ослабленным иммунитетом и реципиентов трансплантированных органов

- Рекомендовано у реципиентов трансплантированных органов с подозрением на ИЭ диагностику и лечение ИЭ проводить в соответствии с общепринятым принципам ведения пациентов с ИЭ [424, 425].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Частота ИЭ у реципиентов трансплантированных паренхиматозных органов колеблется от 1% до 2%. Эти пациенты, как правило, моложе и имеют более высокую распространенность сопутствующих заболеваний (особенно заболеваний почек и печени) по сравнению с пациентами с ИЭ без трансплантированных паренхиматозных органов. Среди пациентов с трансплантированными паренхиматозными органами и ИЭ наиболее часто встречаются трансплантаты почек (72%), реже печени (17%) и поджелудочной железы (8%). Наиболее распространенной локализацией ИЭ является поражение аортального клапана, реже – митрального. Правосторонний ИЭ встречается редко. Также у таких пациентов встречаются аномальные локализации вегетаций – в области предсердий или желудочков без поражения клапанного аппарата (так называемый пристеночный ИЭ). Распространенной формой является внутрибольничный ИЭ и ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи. Этиологическая структура остается традиционной – наиболее частым патогеном является S. aureus (34%), реже встречаются Enterococcus spp. (17%) и Streptococcus spp. (11%). Кардиохирургическое лечение у пациентов с ИЭ и трансплантированными паренхиматозными органами выполняется реже, чем у пациентов с ИЭ без трансплантированных паренхиматозных органов. Исходы ИЭ у пациентов с трансплантированными паренхиматозными органами не отличаются от пациентов с традиционными формами ИЭ, что, вероятно, связано с более молодым возрастом пациентов, частым контактом с системой здравоохранения, что определяет ранние сроки диагностики и лечения ИЭ. Однако ряд исследований показывают, что в*

целом наличие иммуносупрессивной терапии у пациентов с ИЭ и трансплантированными паренхиматозными органами негативно влияет на течение ИЭ.

- Рекомендовано у реципиентов трансплантированного сердца с подозрением на ИЭ диагностику и лечение ИЭ проводить в соответствии с общепринятым принципом ведения пациентов с ИЭ, учитывая при этом лекарственные взаимодействия [425, 426].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии: *ИЭ у реципиентов трансплантата сердца составляют 10% от пациентов с трансплантированными паренхиматозными органами и ИЭ. Среди 57 реципиентов трансплантата сердца, у которых развился ИЭ, наиболее частым возбудителем являлся S. aureus (26%), за которым следует Aspergillus fumigatus (19%) и E. faecalis (12%). Среднее время до появления ИЭ после трансплантации сердца составило 8 лет, причем наиболее часто поражался митральный клапан, за ним следовал пристеночный ИЭ и ИЭ трехстворчатого клапана. Летальность от всех причин в этой группе пациентов была высокой (45%), с наихудшим прогнозом при грибковой этиологии ИЭ. Реципиенты трансплантированного сердца с ИЭ редко направлялись на кардиохирургическое лечение (35%). Необходимо помнить, что индивидуальный протокол схем антибактериальной терапии может нуждаться в модификации в связи с лекарственными взаимодействиями препаратов [427]. У реципиентов после ТСО важен контроль концентрации иммунодепрессантов в крови. Отсутствие лекарственного мониторинга может привести к риску избыточной иммуносупрессии и ухудшению функции почек. Аминогликозиды, эритромицин и кларитромицин** не показаны в связи с высоким риском ренальных взаимодействий на фоне одновременного приема с ингибиторами кальциневрина) [428]. В ряде случаев, только по согласованию с врачом-хирургом хирургического отделения трансплантации органов и (или) тканей человека , при тяжелом течении инфекционного процесса возможна кратковременная отмена антиметаболитов (иммунодепрессанты) (микофеноловая кислота**, микофенолата мофетил**, азатиоприн**) или ингибиторов м-ТОР (млекопитающие-мишени ингибиторов киназы рапамицина (mTOR)) (эверолимус**, сиролимус) [428].*

- Рекомендовано у реципиентов трансплантированных органов с достоверным/вероятным ИЭ показания к кардиохирургическому лечению определять в соответствии с общепринятым принципом ведения пациентов с ИЭ [429].

ЕОК нет (УРР С, УДД 4)

Комментарий: *В периоперационном периоде иммунодепрессанты не должны быть отменены. Однако, возможна коррекция протокола иммуносупрессивной терапии по согласованию с врачом-хирургом хирургического отделения трансплантации органов и*

(или) тканей человека. В ряде случаев возможен однократный пропуск ингибитора кальциневрина утром в день операции с целью минимизации почечной дисфункции на фоне дегидратации. В послеоперационном периоде иммуносупрессия должна быть продолжена. При невозможности перорального приема показан перевод на внутривенные формы иммунодепрессантов [428].

- Рекомендовано реципиентов трансплантированного сердца относить к группе высокого риска развития ИЭ и проводить своевременные меры неспецифической и специфической антибиотикопрофилактики [428].

ЕОК IIb C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Смотри раздел 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики*

- Рекомендовано у пациентов с ВИЧ и ИЭ диагностику и лечение ИЭ проводить в соответствии с общепринятым принципам ведения пациентов с ИЭ [31, 430].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Появление комбинированной антиретровирусной терапии привело к снижению риска развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), но люди, живущие с ВИЧ, остаются уязвимой группой населения для ИЭ. Заболеваемость ИЭ у людей, живущих с ВИЧ, снизилась за последние два десятилетия. Ретроспективное исследование, проведенное в Испании, показало снижение заболеваемости ИЭ с 18,2 на 100 000 пациенто-лет в период с 1997 по 1999 год до 2,9 событий на 100 000 пациенто-лет в период с 2000 по 2014 год. Аналогичным образом, регистр Соединенных Штатов Америки сообщил о снижении заболеваемости ИЭ с 148 в 2007 году до 112 в 2017 году. Пациенты, живущие с ВИЧ и имеющие ИЭ, становятся старше, у них увеличивается процент злоупотребления психотропными веществами и сопутствующих заболеваний. Важно отметить, что пациенты с ВИЧ и ИЭ имеют более высокую частоту ИБС, предшествующих операций на клапанах, инфекции ВСУ*** и гемодиализа. Наиболее частыми возбудителями ИЭ являлись Staphylococcus spp. (большая часть из которых S. aureus), далее Streptococcus spp., грамотрицательные палочки и Enterococcus spp. Важно отметить, что за последние два десятилетия частота CoNS как причины ИЭ снизилась, тогда как частота стрептококков, грамотрицательных бактерий, энтерококков и грибов увеличилась. Внебольничный ИЭ стал наиболее распространенной формой, в то время как ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи, значительно снизился. Исходы ИЭ у пациентов с ВИЧ с годами улучшились (с 23,9 до 5,5 смертей на 100 000 пациенто-лет).*

3.4.8. Инфекционный эндокардит у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом

Эта разновидность заболевания относится к группе ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи/ухода. Распространенность ИЭ у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), составляет 2,9%, что в 50–180 раз выше, чем у населения в целом [431]. Это обусловлено наличием у пациентов с ХБП Vстадии, которым требуется заместительная почечная терапия (ЗПТ), нескольких дополнительных факторов риска развития ИЭ: рецидивирующей бактериемии из-за постоянной ЭКС***плуатации сосудистого доступа, кальцификации сердечных клапанов вследствие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, иммуносупрессии у пациентов с уремией и коморбидностью [432]. «Диализный» эндокардит характеризуется высоким уровнем госпитальной и годичной смертности, превышающим таковые значения в «недиализной» популяции [431, 432]. Неблагоприятный прогноз с высокой частотой ранней и отдаленной смертности подчеркивает необходимость ранней диагностики и лечения ИЭ на ПГД, выявления пациентов, склонных к его развитию, и разработки стратегий профилактики [431, 433].

•———Рекомендовано пациентам на программном гемодиализе исключение ИЭ при возникновении лихорадки неясного генеза [147].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарий*: Источником бактериемии и последующего развития инфекции сердечных клапанов у пациентов на ПГД является, главным образом, сосудистый доступ. Риск ИЭ на ПГД увеличивается при использовании центрального и перманентного диализных катетеров и менее выражен при использовании артериовенозной фистулы (АВФ) и артериовенозного (АВ-) протеза в качестве сосудистого доступа [147]. АВФ считается более безопасным вариантом по сравнению с центральным венозным катетером (ЦВК), так как демонстрирует меньшую частоту бактериемии. Однако высокая скорость кровотока через АВФ (1500 мл/мин и более) может создавать турбулентный поток, который потенциально способен повреждать эндокард, особенно у пациентов с ранее существующими пороками клапанов. Это предположение требует дополнительных исследований, так как прямых доказательств в литературе пока нет.*

- Рекомендовано у пациентов на ПГД с ИЭ в качестве источника бактериемии/ входных ворот клапанной инфекции в первую очередь рассматривать сосудистый доступ (имплантируемые диализные катетеры (порт/катетер инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), АВФ) [147, 431, 433].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарий: *Этиология ИЭ у пациентов на ПГД имеет некоторые отличия от ИЭ в популяции. Staphylococcus aureus (чаще MSSA, но роль MRSA возрастает) является основной причиной бактериемии у пациентов на ПГД (до 75 % случаев) [147] вследствие попадания возбудителя в кровоток с кожи при эксплуатации сосудистого доступа, а также назального носительства. Второе место принадлежит энтерококкам [431, 433]. Преимущественно левосторонняя локализация ИЭ обусловлена высоким давлением в левых отделах сердца, что у больных с терминальной ХПН способствует повреждению митрального и аортального клапанов; факторами гемодинамического риска ИЭ являются также легочная гипертензия и гиперволемия [434]. Правосторонний ИЭ встречается у пациентов на ПГД реже левостороннего, но чаще, чем в популяции. В патогенезе ИЭ правых отделов сердца (системы с низким давлением) имеют значение приток инфицированной крови из устройств сосудистого доступа, повреждение эндотелия крупных вен, эндокарда предсердия и трикуспидального клапана портом/катетером инфузионным/инъекционным, имплантируемым*** , микроповреждение эндокарда и клапана пузырьками воздуха вследствие вихревого (турбулентного) движения крови в системе магистралей и диализатора [434, 435].*

- Рекомендовано использовать ТТ Эхо КГ для мониторинга и выявления ИЭ у пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых есть инфекция сосудистого доступа и бактериемия S. aureus [82, 436].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с ИЭ на ПГД устанавливать диагноз с использованием модифицированных критериев Дюка 2023 [6].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *В рекомендациях ESC 2023 года больше внимания уделяется рискам, связанным с ПГД, важности скрининга и оптимизации диагностического подхода к ИЭ у таких пациентов. Пока недостаточно доказательств, будут ли критерии ИЭ Международного общества по инфекционным заболеваниям сердца и сосудов 2023 года полностью применимы к пациентам с ИЭ на ПГД. Тем не менее, целесообразно распространить на них общепринятый диагностический подход. Визуализация клапанов с помощью ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ, положительные результаты микробиологического исследования крови и клиническая оценка по-прежнему должны оставаться основой для постановки диагноза ИЭ у больных на ПГД, наряду с новыми методами визуализации и этиологической диагностики [433].*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ на ПГД выполнять ЭхоКГ в динамике непосредственно после выполнения процедуры ПГД (или в течение первых суток после нее) [437].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Удаление избыточной жидкости во время процедуры ПГД может уменьшать объемы камер сердца и влиять на сократительную функцию миокарда, что отражается на параметрах ЭхоКГ, таких как конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [437]. Коррекция гиперволемии и снижение давления в камерах сердца изменяют степень клапанной регургитации функционального характера. Параметры ЭхоКГ, таким образом, могут отличаться до и после процедуры гемодиализа. Характер изменений зависит от исходного состояния сердечно-сосудистой системы, объема удаленной жидкости и скорости ее удаления. Поэтому ЭхоКГ, особенно для оценки не только органической клапанной патологии, но и полостей сердца, сердечного выброса и т. п. необходимо выполнять в статусе нормогидратации (в течение первых суток после процедуры), в том числе в динамике.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ на ПГД назначение антибактериальной терапии осуществлять по общим правилам и принципам лечения ИЭ (с учетом особенностей подбора доз пациентам с ХБП и находящихся на ЗПТ) [433].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *При отсутствии выделения возбудителя пациентам с ИЭ на ПГД должны первоначально назначаться антибактериальные препараты системного действия, активные в отношении стафилококков/энтерококков, в последующем антибактериальная терапия должна быть скорректирована на основании полученных данных о возбудителе и клинической эффективности.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ на ПГД при проведении антибактериальной терапии корректировать дозы антибактериальных препаратов системного действия с учетом, существующих для пациентов с ХБП 5Д стадии клиренсовых характеристик и фармакодинамики в процессе гемодиализа/гемодиафильтрации [6, 438].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий*: В Приложении А3/9 содержатся рекомендации применения наиболее распространенных антибактериальных препаратов системного действия у пациентов с ИЭ со снижением функции почек, в том числе – указания их применения при наличии ПГД. Следует отметить, что дозировка препаратов корректируется с учетом функции почек и метода диализа. Введение антибактериальных препаратов системного*

*действия показано сразу после диализа для поддержания эффективной терапевтической концентрации. Низкое связывание с белками плазмы и малая молекулярная масса антибактериального препарата системного действия способствуют хорошему выведению препарата на гемодиализе/гемодиафильтрации. Напротив, высокая степень связывания с белками значительно ограничивает выведение препарата всеми методами диализа. Применение высокопоточных мембран на гемодиафильтрации способствует эффективному удалению антибактериального препарата системного действия, например, даптомицина**, несмотря на его высокую молекулярную массу. Для антибактериальных препаратов системного действия с узким терапевтическим окном (ванкомицина** и аминогликозидов) необходимо контролировать уровень препарата в крови и учитывать нефротоксичность при сохранении остаточной функции почек [6, 439]. При выборе режима антибактериальной терапии у пациентов с ИЭ на ПГД следует руководствоваться указанными характеристиками в инструкции к лекарственному препарату.*

- Рекомендовано пациентам с ИЭ на ПГД применять общепринятые показания для выполнения кардиохирургического лечения [147, 439].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Кардиохирургическое лечение пациентов с ИЭ на ПГД показано, когда наблюдается острая сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция и высокий риск эмболических осложнений. Пациенты с ИЭ на ПГД обладают более высоким риском неблагоприятных исходов кардиохирургического вмешательства. Тем не менее, отказ или задержка операции при наличии показаний ухудшают исходы ИЭ у больных на ПГД [147, 439].*

- Рекомендовано при развитии ИЭ, связанного с сосудистым доступом, у пациентов на ПГД удаление порта/катетера инфузионного/инъекционного, имплантируемого*** с установкой нового, предпочтительно другой локализации, или временный перевод пациента на перитонеальный диализ из-за риска стойкой бактериемии, связанной с катетером [147].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Решение вопроса о сосудистом доступе при развитии ИЭ у пациентов на ПГД требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае: контролируемых исследований по данной проблеме недостаточно [147]. Однако здесь следует руководствоваться международными рекомендациями, сформулированными, в том числе, для ведения пациентов с инфекциями сосудистого доступа /катетерассоциированными инфекциями кровотока. Их развитие связано с*

формированием биопленки и нередко оказывается рефрактерным к системной антибактериальной терапии. Необходимо незамедлительное удаление катетера для диализа при лихорадке свыше 48–72 часов, бактериемии, сепсисе [436]. При попытке сохранения катетера у больного с ИЭ на ПГД (например, у пациентов без альтернативных сосудистых доступов), показана более длительная антибиотикотерапия и повторные эхокардиографические исследования [440].

- Рекомендовано ведение пациентов с ИЭ на ПГД осуществлять мультидисциплинарной «Командой эндокардита» с обязательным участием врача-нефролога (специалиста по заместительной почечной терапии) [147].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий*: В «Команде эндокардита» подлежат обсуждению и практической реализации вопросы тактики ведения пациента с ИЭ на ПГД: объем, дозировки и продолжительность антибактериальной терапии, показания и сроки кардиохирургического лечения, выбор оптимального сосудистого доступа/метода ЗПТ, коррекция анемии и метаболических нарушений и т. п.*

- Рекомендовано всем пациентам на ПГД проведение профилактических мероприятий по возникновению бактериемии в связи с повышенным риском ИЭ и его рецидивов [441].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии*: Профилактика ИЭ у пациентов на ПГД предполагает сочетание общих и местных мероприятий. К общим мерам профилактики ИЭ относятся адекватное применение метода заместительной почечной терапии (достижение целевых показателей «дозы диализа», достижение и своевременная коррекция индивидуального «сухого веса» (вес пациента при нормогидратации), правильное питание, коррекция анемии и фосфорно-кальциевых нарушений/профилактика кальцификации клапанов и т.п.), санация очагов хронической инфекции, регулярное бактериологическое исследование микрофлоры носоглотки, вакцинация от стафилококка, контроль качества диализирующих растворов, мониторинг состояния сосудистого доступа с обучением пациентов. Местные меры профилактики ИЭ и его рецидивов у пациентов на ПГД предполагают превентивное формирование постоянного (АВФ/АВ-протез) сосудистого доступа до начала ЗПТ, минимизацию использования имплантируемых внутрисердечных устройств, обработку кожи и строгое соблюдение асептики при эксплуатации сосудистого доступа [441]. Антибактериальная профилактика ИЭ при инвазивных медицинских манипуляциях (стоматологических и прочих) осуществляется по правилам, описанным в соответствующем разделе рекомендаций. Наличие диализа как такового не*

относится к факторам очень высокого риска для рекомендации профилактического приема антибактериальных препаратов системного действия перед инвазивными манипуляциями, однако этот вопрос решается индивидуально в каждой конкретной ситуации.

3.4.9. Небактериальный тромбэндокардит (тромботический, марантический, веррукозный, Либмана–Сакса)

По данным аутопсийных исследований небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ) — редкое заболевание, частота которого колеблется от 1,1% до 1,6% [476]. Небактериальный тромбоэндокардит (НБТЭ) (или марантический эндокардит, веррукозный, Либмана-Сакса) характеризуется наличием стерильных вегетаций, состоящих из фибрина и агрегатов тромбоцитов на клапанах сердца. Эти вегетации не ассоциированы ни с бактериемией, ни с деструктивными изменениями клапана. Очень важно различать истинный НБТЭ и отрицательные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность при ИЭ ввиду АБТ. НБТЭ — состояние, связанное с рядом заболеваний, таких, как рак, системные заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка при наличии антифосфолипидных антител — так называемый эндокардит Либмана–Сакса), аутоиммунные расстройства, гиперкоагуляционные состояния, септицемия, тяжелые ожоги или хронические заболевания вроде туберкулеза, уремии или СПИД. НБТЭ — потенциально смертельный источник эмболий. Часто эмболия — первое проявление заболевания. По результатам регистра пациентов с НБТЭ 41% имели рак, 33% — СКВ и 36% — антифосфолипидный синдром (АФС), при этом 21% пациентов имели как СКВ, так и АФС. Среди пациентов со злокачественными новообразованиями тремя наиболее частыми видами рака были аденокарцинома легких, рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Инсульт был наиболее частым клиническим проявлением при поступлении (60%), в то время как СН наблюдалась у 21%, а острый коронарный синдром у 7% пациентов. Трансторакальная эхокардиография смогла подтвердить диагноз у 45% пациентов. Митральный клапан был поражен чаще (62%), чем аортальный клапан (24%) [477].

- Рекомендовано пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ использовать алгоритм диагностики ИЭ [478].

ЕОК I C (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Принципиально важно различать НБТЭ и ИЭ. Используется одна и таже диагностическая схема, что и для ИЭ. Диагноз НБТЭ непрост и основан на сильном клиническом подозрении в контексте прогрессирования заболевания, которое может быть ассоциировано с НБТЭ, при наличии шума при аускультации сердца, при наличии не отвечающих на АБТ вегетаций или при наличии множественных системных эмболий.*

- Рекомендовано пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики ИЭ выполнять ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК I C (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *По сравнению с ТТ ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ имеет большую чувствительность и специфичность у данной категории пациентов. Вегетации Либмана-Сакса могут иметь различную форму (сидячие, трубчатые или сливающиеся), с различным уровнем эхогенности (гетерогенно или однородно), обычно небольшие, с широким основанием и разной формы, более рыхлые, подвижные и часто дают эмболические осложнения. Они редко связаны с дисфункцией клапана и никогда не связаны с перфорацией клапана, что является важным методом дифференциации от бактериального ИЭ [477]. У них слабая воспалительная реакция в месте прикрепления, что делает их более подвижными; они легче отрываются. После эмболизации мелкие остатки (до 3 мм) могут привести к ложно-негативным ЭхоКГ данным. ЧП ЭхоКГ следует назначить, если есть высокое подозрение на НБТЭ. Левосторонние (митральные чаще, чем аортальные) и билатеральные вегетации скорее говорят за НБТЭ, чем за ИЭ [479]. Когда рано выполнена ЧП ЭхоКГ, прогноз НБТЭ улучшается.*

- Рекомендовано рассмотреть пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ выполнение специальных лабораторных исследований оценки клеточного состава крови и системы гемостаза, для исключения АФС и СКВ (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-ССР) в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение содержания антител к Scl-70 в

крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента, антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM, Волчаночный антикоагулянт) [480, 481].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Иммунохимическое исследование на антифосфолипидный синдром (т. е. волчаночный антикоагулянт, альфа-1-гликопротеин (орозомукоида) в крови, антитела к кардиолипину в крови, антитела к фосфолипидам в крови, антитела к бета-2-гликопротеину в крови, антинуклеарные антитела к Sm-антигену; хотя бы один должен быть положительным для диагноза антифосфолипидного синдрома в как минимум двух пробах через 12 недель) следует назначать пациентам с рецидивирующей системной эмболией или известной системной красной волчанкой. Однако следует отметить, что лабораторные данные о состоянии гиперкоагуляции (например, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β2-гликопротеину 1 или ДВС) могут присутствовать, но они неспецифичны и могут также быть повышены у других пациентов с ИЭ с эмболическими событиями [71].*

- Рекомендовано пациентам с НБТЭ для дифференциальной диагностики с ИЭ выполнять повторное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность [4].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Нужно выполнять микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность несколько раз, чтобы исключить ИЭ, хотя отрицательная гемокультура может быть и при ИЭ (например, после АБТ, в группе НАСЕК, грибковый ИЭ и т. д.).*

- Рекомендовано пациентам с НБТЭ назначать антикоагулянтную терапию для профилактики рецидива НБТЭ [6, 482, 483].

ЕОК I С (УУР С, УДД 4)

Комментарий. *Ведение НБТЭ начинается с лечения основного заболевания. Если нет противопоказаний, эти пациенты должны получать гепарин натрия** или НМГ (например, надропарин кальция/эноксапарин* натрия***/далтепарин натрия) или варфарин**, хотя мало доказательств в поддержку этой стратегии. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, сравнивающем ривароксабан и варфарин у пациентов с АФС использование ривароксабана было связано с увеличением частоты тромбоэмболических событий и крупных кровотечений [484]. В связи с этим использование прямых оральных антикоагулянтов (ингибиторов тромбина прямого и прямые ингибиторы фактора ха) не показано у пациентов с НБТЭ [6]. При*

*тромботическом антифосфолипидном синдроме показана пожизненная антикоагулянтная терапия варфарином** в целях профилактики тромбозов и тромбоэмболий.*

- Рекомендовано пациентам с НБТЭ перед назначением антикоагулянтной терапии выполнять КТ головного мозга для исключения внутричерепных кровоизлияний [481].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с НБТЭ и с тяжелой клапанной недостаточностью и /или с крупными вегетациями рекомендуется рассмотреть возможность выполнения хирургического лечения для улучшения прогноза [6, 477].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

- Не рекомендовано пациентам с НБТЭ и повторяющимися эмболиями проводить хирургическое лечение [481].

РКО III C (УУР C, УДД 5)

Комментарий*: Развитие ИЭ часто ассоциировано с онкологическими заболеваниями. ИЭ может быть потенциальным маркером скрытого рака. В большом датском национальном исследовании было обнаружено 997 раковых опухолей у 8445 пациентов с ИЭ при среднем наблюдении 3,5 года. Была выявлена высокая частота развития рака брюшной полости и онкологических заболеваний крови. ИЭ, вызванный S. bovis/S. gallolyticus, часто ассоциирован с раком толстой кишки. Тяжелая бактериемия была показана в ассоциации с раком толстой кишки, с наиболее сильной ассоциацией у инфекции S. bovis, особенно подвидами S. gallolyticus. Инфекция S. bovis была связана с наличием желудочно-кишечной опухоли, которая в большинстве случаев оказывалась аденомой толстой кишки или карциномой. Однако до сих пор идет дискуссия, является ли ассоциация ИЭ S. bovis/S. gallolyticus с колоректальными опухолями последствием гастроинтестинального заболевания, или она способствует развитию колоректального рака.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, вызванным *S. bovis*/*S. gallolyticus* выполнять колоноскопию для скрининга рака толстого кишечника как во время госпитализации, так и при дальнейших ежегодных диспансеризациях [485].

РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *При наличии ИЭ S. bovis есть необходимость в надлежащей микробиологической классификации. В случае ИЭ S. bovis/S. gallolyticus важно исключить скрытый рак толстой кишки во время госпитализации. При отсутствии опухоли нужно назначить ежегодную колоноскопию.*

- Рекомендовано у пациентов с ИЭ, вызванным *S. bovis*/*S. gallolyticus,* для обнаружения патологии желудочно-кишечного тракта рассмотреть возможность проведения ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ [4].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ может играть значительную роль в обнаружении желудочно-кишечной патологической активности для направления пациентов на колоноскопию. Однако отрицательные результаты ПЭТ/КТ не исключают патологии толстой кишки.*

3.5. Иное лечение

Специфическое обезболивание, диетотерапия не требуются.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Основными задачами комплексной реабилитации пациентов с ИЭ являются восстановление до оптимального уровня функциональной способности организма и психоэмоционального статуса, мобилизация компенсаторных механизмов, устранение последствий хирургического вмешательства, предотвращение рецидива ИЭ и реинфицирования, развития осложнений заболевания, повторных госпитализаций, повторных операций, инвалидности, преждевременной смерти.

- Рекомендовано всех пациентов с ИЭ, при отсутствии противопоказаний, включать в комплексные программы кардиологической реабилитации и вторичной профилактики для улучшения качества жизни, прогноза и повышения экономической эффективности лечения [6, 442, 443].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Комплекс реабилитационных мероприятий включает в себя образовательный модуль (информирование и обучение пациентов по вопросам, связанным с заболеванием и его медикаментозным и немедикаментозным лечением), модуль психосоциального сопровождения (поддержки) и физическую реабилитацию (физические тренировки и рекомендации по другим видам физической активности); гарантами эффективности и безопасности этих мероприятий является оптимальная медикаментозная терапия и обосновано спланированное динамическое наблюдение [6, 443, 444–446]*.

- Рекомендовано раннее начало реабилитационных мероприятий у пациентов с ИЭ для обеспечения более благоприятного течения и исхода заболевания [6, 442].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *В случае стабильного течения заболевания под «ранним» следует понимать начало реабилитационных мероприятий— сразу после установления диагноза / при первом контакте с пациентом, в случае операции, острого заболевания или обострения хронического — сразу после стабилизации витальных функций (при отсутствии иных общепринятых противопоказаний).*

- Рекомендовано начинать реабилитационные мероприятия в дооперационном периоде пациентам с ИЭ, которым планируется хирургического вмешательство, для улучшения прогноза в послеоперационном периоде [447–449].

РКО IIa C (УУР A, УДД 1)

Комментарий. *Программы дооперационной реабилитации (пререабилитации) позволяют сократить время до эндотрахеальной экстубации после операции, снизить вероятность развития легочных осложнений, фибрилляции и трепетания предсердий, уменьшить длительность стационарного лечения, способствуют более быстрому восстановлению физического функционирования пациентов и повышению их приверженности к лечению на амбулаторном этапе реабилитации и вторичной профилактики.*

- Рекомендовано всех пациентов с ИЭ информировать по вопросам, связанным с заболеванием и его лечением, для улучшения прогноза [6, 444, 445, 450].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Информирование и обучение пациента является неотъемлемой частью комплексной кардиореабилитации. Реализация образовательных программ способствует повышению приверженности к лечению, своевременной диагностике рецидива ИЭ или реинфицирования, поздних осложнений заболевания, улучшению прогноза, однако их эффективность у пациентов с ИЭ в крупных исследованиях целенаправленно не изучалась. Вместе с тем, разъяснение характера заболевания, пользы проводимой терапии (как медикаментозной, так и немедикаментозной) и риска ее отсутствия или самолечения обусловлено не только медицинскими соображениями, но и этическими, и юридическими нормами, согласно которым пациент должен получать информацию, достаточную для принятия осознанного решения .*

- Рекомендовано всех пациентов с ИЭ информировать о необходимости мероприятий по профилактике (снижению риска) рецидива заболевания с целью улучшения прогноза [6, 444, 450–452].

РКО IIa C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *С целью снижения риска рецидива заболевания и развития поздних осложнений пациентам должно быть настойчиво рекомендовано тщательно соблюдать гигиену кожи, объяснена нежелательность нанесения татуировок и пирсинга, особенно с травматизацией слизистой ротовой полости [6]. Пациентам с ИЭ должно быть настойчиво рекомендовано тщательно соблюдать гигиену полости рта, систематически посещать стоматолога для контроля за здоровьем полости рта и своевременного лечения выявленных заболеваний (зубной кариес, гингивит, парадонтит),*

отказаться от курения, ограничить употребление простых углеводов и алкоголя, которые могут способствовать их развитию [453]. Пациенты с ИЭ должны получить информацию о манипуляциях, при которых им необходима антибиотикопрофилактика [454, 455].

- Рекомендовано всех пациентов с ИЭ обучать самоконтролю и выявлению признаков и симптомов сердечной недостаточности и рецидива ИЭ, а также действиям в случае их выявления для улучшения прогноза [6, 444, 450].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Появление или прогрессирование сердечной недостаточности, рецидив ИЭ, повторная операция — наиболее частые поздние осложнения ИЭ, определяющие неблагоприятный прогноз и преждевременную смерть. Вероятность неблагоприятного исхода может быть снижена при своевременном обращении пациента за квалифицированной медицинской помощью. Пациенты должны быть информированы о том, что развитие лихорадки, озноба и других признаков инфекции, появление или прогрессирование явлений СН требует обязательного и немедленного обращения к врачу.*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ предоставлять план длительного наблюдения, включающий периодичность и содержание визитов к врачу, периодичность и объем инструментального и лабораторного обследования, для улучшения прогноза и повышения экономической эффективности лечения [6, 443, 445, 450].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Обосновано спланированное динамическое наблюдение является неотъемлемой частью комплексных программ кардиологической реабилитации и вторичной профилактики. Именно в процессе динамического наблюдения оценивается эффективность и безопасность проводимых мероприятий, осуществляется модификация программы, что не только способствует улучшению прогноза пациентов, но и позволяет избежать проведения необоснованных исследований*

- Рекомендовано всем пациентам с ИЭ давать рекомендации по физической активности и назначать физические тренировки с индивидуально определенными параметрами для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза [264, 456].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Однозначные доказательства преимуществ участия пациентов с ИЭ в длительных амбулаторных программах физических тренировок на сегодняшний день отсутствуют. Однако известны многочисленные позитивные эффекты регулярной физической активности, включающие, в том числе, противовоспалительный и антитромботический, антиаритмический, благоприятное влияние на*

психоэмоциональное состояние пациента и увеличение его физических возможностей и другие [446, 457], что может рассматриваться как основание для рекомендаций. Физические тренировки следует начинать как можно раньше [6]. Основу физической реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют аэробные тренировки (тренировки кардиореспираторной выносливости). Рекомендации по физической активности и параметры физических тренировок (вид нагрузки, ее интенсивность, продолжительность, периодичность) определяются персонально с учетом класса функционального состояния пациента, тяжести заболевания, сопутствующей патологии. [444, 457, 458]. В качестве целевого следует рассматривать уровень физической активности, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения здоровым взрослым (старше 18 лет) и пациентам со стабильным течением хронических заболеваний [459, 460]: (1) аэробные тренировки кардиореспираторной выносливости (ходьба, плавание, велосипедирование и др.) средней интенсивности 150-300 минут в неделю (или, при отсутствии противопоказаний, высокой интенсивности 75-150 минут в неделю); (2) тренировки силовой направленности (мышечной силы и выносливости), а также развивающие гибкость, координацию и постуральную устойчивость - 2-3 дня в неделю (в возрасте ≥65 лет – 3 и более дней в неделю); (3) следует избегать пассивного (сидячего) времяпрепровождения (интенсивность активности ≤1,5 МЕТ); даже небольшая физическая активность лучше, чем ее отсутствие; (4)назначение физической активности, как лечебного средства, должно соответствовать правилам выписывания рецепта и содержать указание на собственно лечебное средство (вид физической нагрузки), его дозу (интенсивность ФН), частоту и периодичность «приема» - выполнения соответствующего вида ФН. Перечисленные параметры индивидуальны и зависят от клинического и функционального статуса пациента [444, 458, 459].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Антибиотикопрофилактика ИЭ разработана на основе обзорных исследований и на моделях животных, ее целью является не дать возможности бактериям прикрепиться к эндокарду во время транзиторной бактериемии после инвазивных процедур [461, 462]. Повторная бактериемия обнаруживается часто во время обычных повседневных мероприятий, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевание резинки, особенно часто у пациентов с несанированной полостью рта. Риск ИЭ связан в большей степени с кумулятивной экспозицией бактериемии в течение всего дня, чем с однократной выраженной бактериемией во время стоматологических процедур. Большинство исследований типа случай–контроль не показало связи между инвазивными стоматологическими процедурами и развитием ИЭ [312, 463, 464]. Предполагаемый риск ИЭ после вмешательств на зубах очень мал. Антибиотикопрофилактика в данном случае может предупредить небольшое число случаев ИЭ, приблизительно 1 на 150000 вмешательств с или 1 на 46000 без применения антибактериальных препаратов системного действия [312]. Применение антибактериальных препаратов системного действия связано с риском развития аллергических и анафилактических реакций. Широкое применение антибактериальных препаратов системного действия может привести к селекции антибиотикорезистентности.

- Рекомендовано у пациентов с высоким риском ИЭ проведение антибиотикопрофилактики для уменьшения риска развития ИЭ (Приложение А3/21–А3/24) [4, 6, 465, 466].

ЕОК I C (УУР А, УДД 2)

Комментарий. *Применение антибиотикопрофилактики возникновения или рецидива ИЭ показано пациентам высокого сердечно-сосудистого риска развития этого заболевания. К таковым относятся пациенты с ранее перенесенным ИЭ, внутрисердечным инородным материалом (хирургически имплантированными протезами клапанов, включая транскатетерное протезирование, и любыми материалами, используемыми для хирургического восстановления сердечного клапана), пациенты с «синими» ВПС, послеоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами, а также пациенты с устройствами вспомогательного кровообращения (например, с искусственным левым желудочком) и реципиенты трансплантата сердца с вальвулопатией [6].*

- Не рекомендовано у пациентов с клапанными пороками, не относящимися к группе высокого риска развития ИЭ проводить антибиотикопрофилактику для уменьшения риска развития ИЭ [4, 465, 466].

ЕОК III C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Антибиотикопрофилактика не рекомендуется у пациентов умеренного и низкого риска развития ИЭ. К пациентам умеренного/промежуточного риска развития ИЭ относятся: пациенты с острой ревматической лихорадкой в анамнезе, пациенты с любыми пороками сердца (включая двустворчатый аортальный клапан, миксоматозную дегенерацию/пролапс митрального клапана, аортальный стеноз), пациенты с некорригированными ВПС, наличие ПЭКС***/ИКД***. К популяции низкого/незначительного риска развития ИЭ (не выше, чем в общей популяции) относятся: хирургически корригированные ДМЖП, ДМПП и открытый артериальный проток (если прошло более 6 месяцев после операции), коронарное шунтирование в анамнезе, миксоматозная дегенерация/пролапс митрального клапана без митральной регургитации, физиологический и функциональный шумы в сердце, болезнь Кавасаки без формирования клапанной дисфункции, острая ревматическая лихорадка без формирования клапанной дисфункции.*

- Рекомендовано пациентам с промежуточным и высоким риском развития ИЭ разъяснять важность гигиены кожи и ротовой полости (Приложение А3/22, Приложение А3/25) [4, 465–467].

ЕОК I C (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано пациентам высокого риска развития ИЭ рассмотреть антибиотикопрофилактику для стоматологических процедур, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости [4, 468].

ЕОК I B (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *Основными возбудителями ИЭ, ассоциированного со стоматологическими манипуляциями, являются стрептококки ротовой полости. В Приложении А3/23 собраны основные режимы антибиотикопрофилактики перед вмешательствами на зубах. Фторхинолоны и антибиотики гликопептидной структуры не показаны ввиду неизученной эффективности и потенциального развития устойчивости к ним. Цефалоспорины не следует использовать, если есть анамнез анафилаксии, ангионевротического отека или крапивницы на бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины или ампициллин**, ввиду перекрестной гиперчувствительности.*

- Не рекомендована антибиотикопрофилактика пациентам с любым риском развития ИЭ при локальной инъекционной анестезии неинфицированных тканей, лечении поверхностного кариеса, удалении швов, рентгенографии зуба, установке и подгонке брекетов, либо после выпадения молочного зуба, травмы губы или слизистой рта [4, 465–467].

ЕОК III C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Использование зубных имплантов вызывает озабоченность ввиду потенциального риска развития бактериемии. Мнение Рабочей группы состоит в том, что нет доказательств против проведения имплантации всем пациентам повышенного риска. Показания должны обсуждаться индивидуально. Пациентов следует информировать о неопределенности и важности тщательного наблюдения. Информация для пациента представлена в Приложении A3/25.*

- Рекомендовано пациентам высокого риска развития ИЭ рассмотреть системную антибиотикопрофилактику при инвазивных диагностических и/или лечебных процедурах на органах дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, кожи или опорно-двигательного аппарата [4, 6, 465, 466].

ЕОК IIB C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Должны назначаться антибактериальные препараты системного действия, активные против стафилококков или предполагаемого/выявленного возбудителя в случае выполнения манипуляций на инфицированных тканях органов дыхания.*

- Рекомендовано пациентам с высоким риском развития ИЭ проводить антибиотикопрофилактику в случае известной инфекции, или если антибактериальная терапия показана для предотвращения раневой инфекции, или сепсиса, ассоциированного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте [4, 465, 466].

ЕОК IIb C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Режим антибиотикопрофилактики должен включать препараты, активные против энтерококков, например, ампициллин**, амоксициллин** или ванкомицин** (только у пациентов с непереносимостью бета-лактамных антибактериальных препаратов (J01C Бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; J01D Другие бета-лактамные антибактериальные средства).*

- Не рекомендована антибиотикопрофилактика пациентам с любым риском развития ИЭ при неинвазивных вмешательствах на дыхательных путях, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию [4, 465, 466].

ЕОК III C (УУР A, УДД 2)

- Не рекомендована антибиотикопрофилактика пациентам с любым риском развития ИЭ при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии, родах через естественные родовые пути и кесаревом сечении или ЧП ЭхоКГ [4].

ЕОК III C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано пациентам с высоким риском развития ИЭ антибиотикопрофилактику проводить при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированных участков кожи (включая абсцессы полости рта), подкожные структуры или мышечно-скелетные ткани [4, 465, 466].

ЕОК IIb C (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *Режим антибиотикопрофилактики должен включать препараты, активные против стафилококков и бета-гемолитических стрептококков.*

- Рекомендовано пациентов высокого риска развития ИЭ информировать об опасностях пирсинга и татуировок, как возможного источника инфекции [469].

РКО I C (УУР C, УДД 3)

Комментарий. *Возрастающее значение пирсинга и татуировок среди населения вызывает беспокойство, особенно для лиц с ВПС, имеющих повышенную вероятность заболевания ИЭ. Число клинических случаев ИЭ после пирсинга и татуировок растет, особенно если пирсинг проводится на языке, хотя убедительных данных о частоте ИЭ после таких процедур и об эффективности антибиотикопрофилактики нет. Пациенты должны быть информированы об опасностях пирсинга и татуировок; эти процедуры следует обесценивать не только для пациентов высокого риска, но и при заболеваниях клапанов. Если они проводятся, то для этих манипуляций должны обеспечиваться строго стерильные условия, хотя антибиотикопрофилактика по-прежнему не показана.*

- Рекомендовано выполнение перипроцедурной антибиотикопрофилактики при хирургической или транскатетерной имплантации протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами [4, 465, 466].

ЕОК I B (УУР A, УДД 2)

Комментарий. *При имплантации протеза клапана, любого типа протеза или пейсмейкера необходимость антибиотикопрофилактики должна оцениваться ввиду повышенного риска развития инфекции и неблагоприятных исходов инфекции. Показания для антибиотикопрофилактики для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами отражены в Приложении А3/24.*

*Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы, связанные с ранними (менее 1 года после операции) инфекциями протеза, — это CoNS и S. aureus. Профилактику следует начинать немедленно перед вмешательством, повторить при задержке и закончить через 48 часов после него. В рандомизированном исследовании была показана эффективность цефазолина** (1г. в/в) для предотвращения местной и системной инфекции перед имплантацией ЭКС*** [469]. Убедительно показано, чтобы потенциальные источники одонтогенного сепсиса элиминировались как минимум за две недели перед имплантацией протезированного клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, если последняя из перечисленных процедура не является экстренной. В случае с транскатетерными клапанными вмешательствами, в том числе транскатетерная имплантация аортальногоа такана (ТИАК), антибиотикопрофилактику следует в первую очередь направить против кожной флоры, а также Enterococcus spp. и S. aureus.*

- Рекомендовано всем пациентам проводить предоперационный скрининг на назальное носительство *S. aureus* перед плановой кардиохирургической или транскатетерной имплантацией клапана для профилактики ИЭ [6].

ЕОК I A (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам периоперационная антибиотикопрофилактика при имплантации ВСУ*** [6, 470].

ЕОК I A (УУР A, УДД 2)

- Рекомендовано всем пациентам строгое соблюдение мер асептики и антисептики, антибиотикопрофилактики для предупреждения развития ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи [468, 471].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарий. *ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи, составляет до 30% всех причин ИЭ и характеризуется увеличением распространенности и неблагоприятным прогнозом [472, 473]. Хотя рутинная антибиотикопрофилактика перед инвазивными процедурами не рекомендуется, меры асептики во время установки венозных катетеров и во время любых других инвазивных процедур, включая амбулаторные, обязательны для снижения риска этого рода ИЭ.*

- Рекомендовано соблюдать оптимальные перипроцедурные асептические мероприятия в месте имплантации ВСУ*** для предупреждения/профилактики инфицирования устройства и развития ИЭ [6].

ЕОК I B (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано для профилактики развития ИЭ рассмотреть возможность устранения потенциальных источников бактериемии (в том числе стоматологического происхождения) не менее, чем за 2 недели до имплантации протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого протеза, за исключением срочных/экстренных операций [6].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Всем пациентам после перенесенного ИЭ рекомендуется пожизненное наблюдение врача-кардиолога, в случае отсутствия врача-кардиолога – врача-терапевта или врача общей практики для определения частоты визитов, контроля за выполнением предписанных рекомендаций, своевременного изменения терапии, оценки риска ССО, направления на дополнительные исследования, санаторно-курортное лечение и, при необходимости, — на госпитализацию [4, 6, 468, 471].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ проведение общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови и развернутого общего (клинического) анализа крови с исследованием уровня общего гемоглобина в крови и оценкой гематокрита, исследованием уровней эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, исследованием скорости оседания эритроцитов в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев с целью уточнения степени активности заболевания и диагностики вовлечения органов и систем в инфекционный процесс, рецидива ИЭ [4, 41].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ проведение биохимического общетерапевтического анализа крови (исследование уровня калия, натрия, хлоридов, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови) в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев для оценки почечной и печеночной функции и исключения воспаления [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ рассмотреть возможность определения соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня холестерина в крови, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) и триглицеридов (ТГ) в крови в рамках диспансерного наблюдения

каждые 6–12 месяцев для определения факторов риска сопутствующего атеросклероза [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ рассмотреть возможность определения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP), прокальцитонина и исследование уровня тропонинов I, T в крови в крови в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев с целью стратификации риска летальности [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (АЧТВ, ПВ, ПИ, определение концентрации Д-димера в крови , исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев для диагностики нарушений гемостаза и прогноза риска кровотечений [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови, антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2 в рамках диспансерного наблюдения каждые 12 месяцев для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, сифилисом [4, 41].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ проведение ТТ ЭхоКГ в рамках диспансерного наблюдения через 1, 3, 6 и 12 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в 12 месяцев для контроля за развитием кардиальных осложнений [76, 79, 80].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ выполнять ЭКГ в 12 отведениях в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев для мониторинга нарушений ритма и проводимости [474].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам после перенесенного ИЭ выполнять прицельную рентгенографию органов грудной клетки для скринингового выявления поражения легочной ткани и плевры в рамках диспансерного наблюдения каждые 6–12 месяцев для диагностики осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии [4, 41].

РКО I C (УУР C, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Всех пациентов с подозрением на ИЭ показано направлять в стационар только по экстренным показаниям ввиду трудности диагностики, высокого риска развития осложнений, необходимости ежедневного динамического наблюдения и обязательного назначения на начальных этапах внутривенной АБТ [244]. Показаний для плановой госпитализации у пациентов с ИЭ не определено.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

Пациентов с ИЭ необходимо выписывать из стационара при условии клинической стабилизации состояния (включая отсутствие признаков сохраняющейся инфекции (стойкая нормальная температура на протяжении не менее 48–72 часов; отрицательные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность), декомпенсации сердечной недостаточности, ЭхоКГ критериев гемодинамически значимых изменений со стороны клапанного аппарата) и реализации выбранной стратегии лечения (закончен стационарный этап АБТ, отсутствуют показания для экстренного/неотложного оперативного вмешательства) [244].

Иные организационные технологии:

Убедительно доказан пациенто-ориентированный подход ведения пациентов с ИЭ, включающий вовлечение и сотрудничество между медицинскими работниками и семьей пациента на всех этапах диагностики, лечения и выздоровления [6, 475].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при инфекционном эндокардите и инфекции внутрисердечных устройств (коды по МКБ - 10: I33, I38, I39, T85.7)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено установление диагноза в соответствии с критериями Дюка	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови)	Да/Нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет
5.	Выполнена трансторакальная эхокардиография при подозрении на ИЭ	Да/Нет
6.	Выполнено назначение рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита	Да/Нет
7.	Выполнены взятие пациента на диспансерное наблюдение	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медико-санитарной помощи взрослым при инфекционном эндокардите и инфекции внутрисердечных устройств (коды по МКБ - 10: I33, I38, I39, T85.7)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено установление диагноза в соответствии с критериями Дюка	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови при поступлении и в динамике	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня прокальцитонина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровней калия, натрия, хлоридов в крови) при поступлении и в динамике	Да/Нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи при поступлении и в динамике	Да/Нет
5.	Выполнена трансторакальная эхокардиография и/или чреспищеводной эхокардиографии при подозрение на инфекционный эндокардит	Да/Нет
6.	Выполнены дополнительные инструментальные обследования для поиска симптомных и/или немых эмболических осложнений (УЗИ брюшной полости и почек, и/или МРТ головного мозга, и/или КТ)	Да/Нет
7.	Выполнены 3 и более микробиологических (культуральных) исследования крови на стерильность с интервалом между первым и последним не менее 1 часа, или 2 и более микробиологических исследования с интервалом в 12 часов	Да/Нет
8.	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия (эмпирическая или этиотропная внутривенная антибактериальная терапия) и проведена коррекция антибактериальной терапии при необходимости и/или получении результатов микробиологического (культурального) исследования	Да/Нет

	крови на стерильность	
9.	Выполнено определение показаний для хирургического лечения	Да/Нет
10.	Выполнено информирование и назначение рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита	Да/Нет

Список литературы

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2369-413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.

2. Эпидемиологический словарь, 4-е изд. под ред. Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009. 316 с.

3. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379–2005. Надлежащая клиническая практика. М., 2005.

4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.

5. Демин А.А. Кардиология. Национальное руководство. (под ред. акад. Е.В. Шляхто). Гл. 19 «Инфекционный эндокардит». 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 816 с.(с. 597–616).

6. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.

7. Андреева Н. С., Реброва О. Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;(4):10–24.

8. Irtyuga O.B., Chistyakova V.I., Tenchurina A.O., et al. Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):10-15. (In Russ.) Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О., и др. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):10-15. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-10-15

9. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019 Oct 14;40(39):3222-3232.

doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.

10. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019;1(18):90–94.

11. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242–243 с.

12. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. Curr Infect Dis Rep. 2012 Aug;14(4):367-72. doi: 10.1007/s11908-012-0265-5.

13. Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):995-1008. doi: 10.1111/jth.14736.

14. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

15. Шевченко Ю.Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II): под ред. акад. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2014. 453–495 с.

16. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. Curr Infect Dis Rep. 2017 May;19(5):21. doi: 10.1007/s11908-017-0574-9.

17. Scully PR, Woldman S, Prendergast BD. Infective endocarditis: we could (and should) do better. Heart. 2021 Jan;107(2):96-98. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317671.

18. Federal State Statistics Service (Rosstat). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Available from: https://rosstat.gov.ru

19. Moiseev V.S., Kobalava Z.D., Pisaryuk A.S., et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). Kardiologiia. 2018;58(12):66-75. (In Russ.) Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). Кардиология. 2018;58(12):66-75. https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192

20. Balda J, Alpizar-Rivas R, Elarabi S, et al. Recent Trends in Infective Endocarditis Among Patients with and Without Injection Drug Use: An Eight-Year Single Center Study. Am J Med Sci. 2021 Dec;362(6):562-569. doi: 10.1016/j.amjms.2021.07.009.

21. Talha KM, Dayer MJ, Thornhill MH, et al. Temporal Trends of Infective Endocarditis in North America From 2000 to 2017-A Systematic Review. Open Forum Infect Dis. 2021 Sep 25;8(11):ofab479. doi: 10.1093/ofid/ofab479.

22. Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при

инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования. 2015;1(6):1222–1225.

23. Муратов Р.М., Амирагов Р.И., Бабенко С.И. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2016. С. 50.

24. McDonald JR. Acute infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 2009 Sep;23(3):643-64. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.013.

25. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. Heart Rhythm. 2017 Dec;14(12):e503-e551. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001.

26. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation. 2005 Jul 5;112(1):69-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155.27.

27. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Семененко Н.А. и др. Актуальные проблемы инфекционного эндокардита. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014:125-7.

28. Schwiebert R, Baig W, Wu J, Sandoe JAT. Diagnostic accuracy of splinter haemorrhages in patients referred for suspected infective endocarditis. Heart. 2022 Jul 16:heartjnl-2022-321052. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321052.

29. Grable C, Yusuf SW, Song J, et al. Characteristics of infective endocarditis in a cancer population. Open Heart. 2021 Aug;8(2):e001664. doi: 10.1136/openhrt-2021-001664.

30. Pérez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. Gerontology. 2007;53(5):245-9. doi: 10.1159/000101691.

31. Wong CY, Zhu W, Aurigemma GP, et al. Infective Endocarditis Among Persons Aged 18-64 Years Living with Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Infection, or Opioid Use Disorder, United States, 2007-2017. Clin Infect Dis. 2021 May 18;72(10):1767-1781. doi: 10.1093/cid/ciaa372.

32. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000 Apr;30(4):633-8. doi: 10.1086/313753.

33. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2098-107. doi: 10.1161/01.cir.95.8.2098.

34. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J-F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2023-9. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00116-3.

35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:e1-132. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.

36. Sarrazin J-F, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of Fluorine-18 Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Identification of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1616-25. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.059.

37. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MG, Budde RP. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Dec;9(12):1462-1465. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.024.

38. Pizzi MN, Roque A, Cuéllar-Calabria H, et al. ^{18}F-FDG-PET/CTA of Prosthetic Cardiac Valves and Valve-Tube Grafts: Infective Versus Inflammatory Patterns. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Oct;9(10):1224-1227. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.013.

39. Dahl A, Fowler VG, Miro JM, Bruun NE. Sign of the Times: Updating Infective Endocarditis Diagnostic Criteria to Recognize Enterococcus faecalis as a Typical Endocarditis Bacterium. Clin Infect Dis. 2022 Sep 29;75(6):1097-1102. doi: 10.1093/cid/ciac181.

40. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med. 1994;96:200-9. https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90143-0.

41. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. J Clin Microbiol. 2017;55:2599-608. https://doi.org/10.1128/JCM.00635-17.

42. Arvieux C, Common H. New diagnostic tools for prosthetic joint infection. Orthop Traumatol Surg Res. 2019 Feb;105(1S):S23-S30. doi: 10.1016/j.otsr.2018.04.029.

43. Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):23–31. (In Russ) Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. Терапевтический архив. 2023;95(1):23–31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042

44. Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Kobalava Zh.D., et al. Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):34-42. (In Russ.) Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Влияние антибактериальной терапии на

чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):34-42. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-02-03

45. Wahadat AR, Tanis W, Galema TW, et al. The impact of the multidisciplinary Endocarditis Team on the management of infective endocarditis. Neth Heart J. 2023 Jan;31(1):29-35. doi: 10.1007/s12471-022-01707-6.

46. Ruch Y, Mazzucotelli JP, Lefebvre F, et al. Impact of Setting up an "Endocarditis Team" on the Management of Infective Endocarditis. Open Forum Infect Dis. 2019 Jul 16;6(9):ofz308. doi: 10.1093/ofid/ofz308.

47. V van den Heuvel FMA, Bos M, Geuzebroek GSC, et al. The impact of implementing an endocarditis team in comparison to the classic heart team in a tertiary referral centre. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Mar 18;22(1):114. doi: 10.1186/s12872-022-02558-0

48. Camou F, Dijos M, Barandon L, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. Med Mal Infect. 2019 Feb;49(1):17-22. doi: 10.1016/j.medmal.2018.06.007.

49. Kaura A, Byrne J, Fife A, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. Open Heart. 2017 Dec 27;4(2):e000699. doi: 10.1136/openhrt-2017-000699.

50. Shakya S, Hussain S, Gordon S, et al. Clinical Presentation of Infective Endocarditis in the Early 21st Century: A Descriptive Study. Open Forum Infect Dis. 2017;4:S559-S559. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1456.

51. Habib G, Lancellotti P, Erba P-A, et al. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes. 2019;5:202-7. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz018.

52. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. Neurosurg Rev. 2010;33:37. https://doi.org/10.1007/s10143-009-0233-1.

53. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, et al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. Int J Cardiol. 2016 Jan 1;202:564-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.028.

54. Hu W, Su G, Zhu W, et al. Systematic Immune-Inflammation Index Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. Int Heart J. 2022 May 31;63(3):510-516. doi: 10.1536/ihj.21-627.

55. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. J Saudi Heart Assoc. 2020 Apr 17;32(1):58-64. doi:

10.37616/2212-5043.1010.

56. Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Писарюк А.С., и др. Значение расчетных индексов воспаления для прогнозирования краткосрочной летальности у пациентов с инфекционным эндокардитом. Терапия. 2024;10(8S):180. https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393

57. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. J Am Dent Assoc. 2007;138:739-60. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0262.

58. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1435-86. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296.

59. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. Front Microbiol. 2016;7:697. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00697.

60. Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D., et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):153-164. (In Russ.) Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):153-164. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-14

61. Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D., et al. Infective Endocarditis with Unknown Etiology: Possibilities of Conquering and Role of Microbiologistics. Kardiologiia. 2021;61(1):87-97. (In Russ) Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. *Кардиология*. 2021;61(1):87-97. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1218

62. La Scola B, Raoult D. Direct Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Bottles by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry. PLoS One 2009;4:e8041. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008041.

63. Rodríguez-Sánchez B, Sánchez-Carrillo C, Ruiz A, et al. Direct identification of pathogens from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption-ionization timeof-flight mass spectrometry. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O421-7. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12455.

64. Burckhardt I, Zimmermann S. Susceptibility testing of bacteria using MALDI-ToF

mass spectrometry. Front Microbiol. 2018;9:1744. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01744.

65. Pecoraro AJK, Herbst PG, Pienaar C, et al. Modifed Duke/European Society of Cardiology 2015 clinical criteria for infective endocarditis: time for an update? Open Heart 2022;9:e001856. https://doi.org/10.1136/openhrt 2021-001856.

66. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. Eur Heart J 2022;43:2770–2780. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307.

67. Kotova E.O., Domonova E.A., Karaulova Y.L., et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2016;88(11):62-67. (In Russ). Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. Терапевтический архив. 2016;88(11):62-67. https://doi.org/10.17116/terarkh2016881162-67.

68. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. Medicine (Baltimore). 2017 Nov;96(47):e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392.

69. Fournier P, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture-Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases. Clin Infect Dis. 2010;51:131-40. https://doi.org/10.1086/653675.

70. Tattevin P, Watt G, Revest M, et al. Update on blood culture-negative endocarditis. Médecine Mal Infect. 2015;45:1-8. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.11.003.

71. Selton-Suty C, Maigrat CH, Devignes J, et al. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. Heart. 2018 Mar;104(6):509-516. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312359.

72. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, et al. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. Int J Cardiol. 2013;167:600-2. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.233.

73. Fillâtre P, Gacouin A, Revest M, et al. Determinants and consequences of positive valve culture when cardiac surgery is performed during the acute phase of infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:629-35. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03764-z.

74. Fernández G, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: A review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore) 2012;91:152-64. https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31825631ea.

75. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circulation. 2015;131:1566-

74. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014089.

76. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr. 2010;11:202-19. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq004.

77. Yuan XC, Liu M, Hu J, et al. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. Med (United States) 2019;98. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017141.

78. Алехин М.Н., Рыбакова М.К., Сидоренко Б.А., Буткевич О.М. Значение эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита. Кардиология. 2005:4-13.

79. Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:639-46.e8. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.007.

80. Bonzi M, Cernuschi G, Solbiati M, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography to identify native valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2018;13:937-46. https://doi.org/10.1007/s11739-018-1831-0.

81. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality imaging in infective endocarditis: an imaging team within the endocarditis team. Circulation 2019;140:1753–1765. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228

82. Мацкеплишвили С. Т., Саидова М. А., Мироненко М. Ю., и др. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6271. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6271.

83. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. Curr Cardiol Rep. 2017;19:1-13. https://doi.org/10.1007/s11886-017-0928-9.

84. Young WJ, Jeffery DA, Hua A, et al. Echocardiography in patients with infective endocarditis and the impact of diagnostic delays on clinical outcomes. Am J Cardiol 2018;122:650–655. https://doi.org/10.1016/j. amjcard.2018.04.039.

85. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:e26-8. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.069.

86. Ostergaard L, Vejlstrup N, Kober L, et al. Diagnostic potential of intracardiac echocardiography in patients with suspected prosthetic valve endocarditis. J Am Soc Echocardiogr 2019;32:1558–1564.e3. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.06.016

87. Incani A, Hair C, Purnell P, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32:1003-8. https://doi.org/10.1007/s10096-013-1838-4.

88. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011;12:414-20. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer023.

89. Ostergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study. Eur Heart J 2019;40:3237–3244. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz327

90. Dahl A, Iversen K, Tonder N, et al. Prevalence of infective endocarditis in Enterococcus faecalis bacteremia. J Am Coll Cardiol 2019;74:193–201. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.059.

91. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, et al. The Unique Clinical Features and Outcome of Infectious Endocarditis and Vertebral Osteomyelitis Co-infection. Am J Med. 2014;127:669. e9-669.e15. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.023.

92. Carbone A, Mouhat B, Philip M, et al. Spondylitis: A frequent and severe complication of infective endocarditis. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2020;12:82. https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.09.174.

93. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. Eur Heart J. 2014;35:624-32. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht274.

94. Vieira M. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart. 2004;90:1020-4. https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025585.

95. Vallejo Camazon N, Cediel G, Nunez Aragon R, et al. Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2020;73:734–740. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.011

96. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. N Engl J Med 2019;380:415–424. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312.

97. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. Isr Med Assoc J. 2007;9:299-302.

98. MacKay EJ, Zhang B, Augoustides JG, et al. Association of intraoperative transesophageal echocardiography and clinical outcomes after open cardiac valve or proximal aortic surgery. JAMA Netw Open 2022;5:e2147820. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47820.

99. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of Vegetation Size and Its

Relationship With Embolism in Infective Endocarditis. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:149-54. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000938.

100. Pfister R, Betton Y, ten Freyhaus H, et al. Three-dimensional compared to two-dimensional transesophageal echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. Infection. 2016;44:725-31. https://doi.org/10.1007/s15010-016-0908-9.

101. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice Computed Tomography in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2009;53:436-44. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.077.

102. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med J R Coll Physicians London. 2020;20:31-5. https://doi.org/10.7861/clinmed.cme.20.1.1.

103. Jain V, Wang TKM, Bansal A, et al. Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a contemporary comparative meta-analysis. J Cardiovasc Comput Tomogr 2021;15:313–321. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.008.

104. Oliveira M, Guittet L, Hamon M, Hamon M. Comparative value of cardiac CT and transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Radiol Cardiothorac Imaging 2020;2:e190189. https://doi.org/10.1148/ryct.2020190189.

105. Chaosuwannakit N, Makarawate P. Value of cardiac computed tomography angiography in pre-operative assessment of infective endocarditis. J Cardiothorac Surg 2019; 14:56. https://doi.org/10.1186/s13019-019-0880-4.

106. Fagman E, Flinck A, Snygg-Martin U, Olaison L, Bech-Hanssen O, Svensson G. Surgical decision-making in aortic prosthetic valve endocarditis: the infuence of electrocardiogram-gated computed tomography. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50: 1165–1171. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw177.

107. Georges H, Leroy O, Airapetian N, et al. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. BMC Infect Dis. 2018;18:85. https://doi.org/10.1186/s12879-018-2989-9.

108. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extra-cardiac complications of infective endocarditis. Eur Radiol. 2008;18:2433-45. https://doi.org/10.1007/s00330-008-1037-3.

109. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. Eur Radiol. 2012;22:2407-14. https://doi.org/10.1007/s00330-012-2491-5.

110. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. Insights Imaging 2014;5:559-70.

https://doi.org/10.1007/s13244-014-0353-1.

111. Goddard A, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: Current status. Clin Radiol. 2005;60:1221-36. https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.007.

112. Hekimian G, Kim M, Passefort S, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. Heart 2010;96:696–700. https://doi.org/10.1136/hrt.2009.183772

113. Lecomte R, Issa N, Gaborit B, et al. Risk-beneft assessment of systematic thoracoabdominal-pelvic computed tomography in infective endocarditis. Clin Infect Dis 2019;69:1605–1612. https://doi.org/10.1093/cid/ciz014.

114. Iung B, Tubiana S, Klein I, et al. Determinants of Cerebral Lesions in Endocarditis on Systematic Cerebral Magnetic Resonance Imaging. Stroke 2013;44:3056-62. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001470.

115. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective Endocarditis with Symptomatic Cerebral Complications: Contribution of Cerebral Magnetic Resonance Imaging. Cerebrovasc Dis. 2013;35:327-36. https://doi.org/10.1159/000348317.

116. Hess A, Klein I, Iung B, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. Am J Neuroradiol 2013;34:1579-84. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3582.

117. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, et al. Variable signifcance of brain MRI fndings in infective endocarditis and its effect on surgical decisions. Mayo Clin Proc 2019;94:1024–1032. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.015.

118. Sotero FD, Rosario M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19:23. https://doi.org/10.1007/s11910-019-0935-x.

119. Haller S, Vernooij MW, Kuijer JPA, et al. Cerebral micro bleeds: imaging and clinical signifcance. Radiology 2018;287:11–28. https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803.

120. Duval X. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. Ann Intern Med 2010;152:497. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006.

121. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial Aneurysms: CT Angiography and MR Angiography for Detection - Prospective Blinded Comparison in a Large Patient Cohort. Radiology. 2001;219:739-49. https://doi.org/10.1148/radiology.219.3.r01ma16739.

122. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, et al. Mycotic aneurysm detection rates with

cerebral angiography in patients with infective endocarditis. J Neurointerv Surg. 2015;7:449-52. https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011124.

123. Kim S-J, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the diagnostic accuracies of F-18 fuorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spondylodiscitis: a meta-analysis. Spine (Phila Pa 1976) 2019;44:E414–E422. https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002861.

124. Foreman SC, Schwaiger BJ, Gempt J, et al. MR and CT imaging to optimize CT-guided biopsies in suspected spondylodiscitis. World Neurosurg 2017;99:726–734.e7. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.017.

125. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom L, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-Exametazime (HMPAO)-Labeled Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation. Soc Nucl Med Proced Guidel. 2004:1-6.

126. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective Performance of 18F-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. J Nucl Med. 2014;55:1980-5. https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141895.

127. Kircher M, Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2017;10. https://doi.org/10.1007/s12410-017-9400-x.

128. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., и др. Диагностика электродного инфекционного эндокардита методом ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. Анналы Аритмологии. 2019;16(1):22-7.

129. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. J Nucl Cardiol. 2019;26:922-35. https://doi.org/10.1007/s12350-017-1092-8.

130. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of systematic whole-body 18F-fuorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter tepvendo study. Clin Infect Dis 2021;73:393–403. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa666.

131. Boursier C, Duval X, Bourdon A, et al. ECG-gated cardiac FDG PET acquisitions signifcantly improve detectability of infective endocarditis. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:2691–2693. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.036.

132. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. J Nucl Med. 2012;53:1235-43. https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099424.

133. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, et al. Whole body [18F]fluorodeoxyglucose

positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. Clin Microbiol Infect. 2011;17:836-44. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03312.x.

134. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., и др. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике инфекционных процессов, связанных с имплантированными внутрисердечными устройствами. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019;20(6):498-508. https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-6-498-508.

135. Wang TKM, Sanchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, et al. Diagnosis of infective endocarditis by subtype using (18)F-fuorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: a contemporary meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2020;13:e010600. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010600.

136. Голухова Е.З., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., и др. Возможности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой в оценке распространенности инфекционного процесса у пациентов с подозрением на инфекционный эндокардит протезированного клапана. Креативная кардиология. 2020; 14 (3): 245–54. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-245-254.

137. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC Scintigraphy in the Diagnostic Workup of Patients With Suspected Device-Related Infections. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:1075-86. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.001.

138. Kestler M, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, et al. Role of (18)F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. J Nucl Med 2014;55:1093–1098. https://doi.org/10.2967/jnumed.113.134981.

139. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. J Nucl Cardiol. 2010;17:516-9. https://doi.org/10.1007/s12350-009-9174-x.

140. Pigrau C, Almirante B, Flores X, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: Incidence, risk factors, and outcome. Am J Med. 2005;118:1287.e17-1287. e24. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.027.

141. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. J Infect Chemother. 2010;16:260-5. https://doi.org/10.1007/s10156-010-0046-8.

142. Parra JA, Hernández L, Muñoz P, et al. Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis. Med (United States) 2018;97:e11952. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011952.

143. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: Sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. Gastrointest Radiol. 1992;17:262-6. https://doi.org/10.1007/BF01888563.

144. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:2451-96. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109.

145. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart. 2014 Apr;100(7):524-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304354.

146. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. Int J Infect Dis. 2018;68:102-7. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.016.

147. Pericas JM, Llopis J, Jimenez-Exposito MJ, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. J Am Coll Cardiol 2021;77:1629–1640. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.014.

148. Gibbons EF, Huang G, Aldea G, et al. A multidisciplinary pathway for the diagnosis and treatment of infectious endocarditis. Crit Pathw Cardiol 2020;19:187–194. https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000224.

149. Sambola A, Lozano-Torres J, Boersma E, et al. Predictors of embolism and death in left-sided infective endocarditis: the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme European Infective Endocarditis registry. Eur Heart J. 2023 Nov 14;44(43):4566-4575. doi: 10.1093/eurheartj/ehad507.

150. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an "Endocarditis Team." Ann Cardiothorac Surg. 2019;8:621-9. https://doi.org/10.21037/acs.2019.09.03.

151. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. Eur Heart J. 2013;34:1749-54. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs379.

152. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:734-45. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043.

153. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by

the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005 Jun 14;111(23):e394-434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564.

154. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2012 Feb;67(2):269-89. doi: 10.1093/jac/dkr450.

155. Nordström L, Ringbert H, Cronberg S, et al. Does administration of an aminoglycoside in a single daily dose affect its efficacy and toxicity? J Antimicrob Chemother. 1990;25:159-73. https://doi.org/10.1093/jac/25.1.159.

156. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, et al. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? Clin Microbiol Infect. 2020;26:723-8. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.017.

157. Cosgrove SE, Vigliani GA, Campion M, et al. Initial Low-Dose Gentamicin for Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. Clin Infect Dis. 2009;48:713-21. https://doi.org/10.1086/597031.

158. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of Antibiotic Diffusion into Cardiac Vegetations by Quantitative Autoradiography. J Infect Dis. 1989;159:938-44. https://doi.org/10.1093/infdis/159.5.938.

159. Coste A, Poinot M, Panaget S, Albert B, Kaladji A, Le Bars H, Bahaa N, Ali B, Piau C, Cattoir V, de Moreuil C, Revest M, Le Berre R. Use of rifampicin and graft removal are associated with better outcomes in prosthetic vascular graft infection. Infection. 2021 Feb;49(1):127-133. doi: 10.1007/s15010-020-01551-z.

160. Suzuki H, Pandya A, Hasegawa S, Tholany J. Association between adjunctive rifampin and gentamicin use and outcomes for patients with staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a propensity-score adjusted retrospective cohort study. Infection. 2025 Apr;53(2):607-614. doi: 10.1007/s15010-024-02421-8..

161. Veganzones J, Montero A, Maseda E. New evidence on the use of fosfomycin for bacteremia and infectious endocarditis. Rev Esp Quimioter. 2019;32:25-9.

162. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006;355:653-65. https://doi.org/10.1056/NEJMoa053783.

163. Miró JM, Entenza JM, del Río A, al. High-Dose Daptomycin plus Fosfomycin Is Safe and Effective in Treating Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4511-5. https://doi.org/10.1128/AAC.06449-11.

164. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: Protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. BMJ Open. 2015;5. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006723.

165. Grillo S, Cuervo G, Carratalà J, et al. Impact of β-Lactam and Daptomycin Combination Therapy on Clinical Outcomes in Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Propensity Score-matched Analysis. Clin Infect Dis. 2019;69:1480-8. https://doi.org/10.1093/cid/ciz018.

166. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 Days: A prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 1995;21:1406-10. https://doi.org/10.1093/clinids/21.6.1406.

167. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1782-7. https://doi.org/10.1093/ndt/15.11.1782.

168. Povalyaev N, Pisaryuk A, M. Sorokina, et al. Renal pathologic findings and clinical associations in patients with infective endocarditis. European Heart Journal, 2019:40(S1);81. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0081.

169. Pisaryuk A, Povalyaev N, M. Sorokina, et al. Acute kidney injury risk calculator in patients with infective endocarditis. European Heart Journal, 2019:40(S1);1072. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.1072.

170. Pisaryuk A, Povalyaev N, M. Sorokina, et al. Value of biomarkers (urinary KIM-1, NGAL, albumin, serum Cys C) for predicting renal lesions and prognosis in patients with infective endocarditis. European Heart Journal, 2019:40(S1);1076. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.1076.

171. Pisaryuk A, Povalyaev N, M. Sorokina, et al. Prevalence, clinical features and outcomes of acute kidney disease in infective endocarditis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(Supplement_1):gfz103.SP246 https://doi.org/10.1093/ndt/gfz103.SP246.

172. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, et al. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. J Chemother. 2017;29:292-8. https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1296916.

173. del Río A, Anguera I, Miró JM, et al. Surgical Treatment of Pacemaker and Defibrillator Lead Endocarditis. Chest. 2003;124:1451-9. https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1451.

174. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. JAMA. 1992;267(2):264-7. https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480020074034.

175. Martino P, Venditti M, Micozzi A, et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positivebacterial endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:1329-34. https://doi.org/10.1128/AAC.33.8.1329.

176. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: A multicentre, open european study. Chemotherapy. 1995;41:399-411. https://doi.org/10.1159/000239373.

177. Brett MS. Emergence of a high-level cefotaxime-resistant Streptococcus pneumoniae strain in New Zealand. J Med Microbiol. 2001;50:173-6. https://doi.org/10.1099/0022-1317-50-2-173.

178. Martínez E, Miró JM, Almirante B, et al. Effect of Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae on the Presentation, Prognosis, and Treatment of Pneumococcal Endocarditis in Adults. Clin Infect Dis. 2002;35:130-9. https://doi.org/10.1086/341024.

179. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, et al. Streptococcus agalactiae Infective Endocarditis: Analysis of 30 Cases and Review of the Literature, 1962-1998. Clin Infect Dis. 2002;34:1576-84. https://doi.org/10.1086/340538.

180. Gavaldà J, Pahissa A, Almirante B, et al. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(9):2098-103. https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2098.

181. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, et al. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: A case report and literature review. Infez Med. 2012;20:67-74.

182. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, et al. Case series of infective endocarditis caused by Granulicatella species. Int J Infect Dis. 2015;31:56-8. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.023.

183. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, et al. Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report. Int J Antimicrob Agents. 2013 Aug;42(2):190-1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.002.

184. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, et al. Short-Course Therapy for Right-Side Endocarditis Due to Staphylococcus aureus in Drug Abusers: Cloxacillin versus Glycopeptides in Combination with Gentamicin. Clin Infect Dis. 2001;33:120-5. https://doi.org/10.1086/320869.

185. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users. Ann Intern Med. 1994;121:873-6. https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00009.

186. Smith JR, Claeys KC, Barber KE, Rybak MJ. High-Dose Daptomycin Therapy for Staphylococcal Endocarditis and When to Apply It. Curr Infect Dis Rep. 2014;16. https://doi.org/10.1007/s11908-014-0429-6.

187. Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). Infect Dis Ther. 2015;4:283-96. https://doi.org/10.1007/s40121-015-0075-9.

188. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for Staphylococcus aureus endocarditis. Int J Antimicrob Agents. 2019;54:143-8. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006.

189. Taha L, Stegger M, Söderquist B. Staphylococcus lugdunensis: antimicrobial susceptibility and optimal treatment options. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:1449-55. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03571-6.

190. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. Int J Infect Dis. 2018;67:3-6. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.09.004.

191. Sader HS, Carvalhaes CG, Mendes RE. Ceftaroline activity against Staphylococcus aureus isolated from patients with infective endocarditis, worldwide (2010–2019). Int J Infect Dis 2021;102:524–528. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.130.

192. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, et al. Multicenter cohort study of ceftaroline versus daptomycin for treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection. Open Forum Infect Dis 2022;9:ofab606. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab606.

193. Casapao AM, Davis SL, McRoberts JP, et al. Evaluation of vancomycin population susceptibility analysis profile as a predictor of outcomes for patients with infective endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4636–4641. https://doi.org/10.1128/AAC. 02820-13.

194. Chen M, Lee C, Gnyra M, Wong M. Vancomycin area under the curve/minimum inhibitory concentration and trough level concordance-evaluation on an urban health unit. Ther Adv Infect Dis. 2022 Nov 28;9:20499361221140368.

195. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. Pharmaceutics. 2022 Feb 23;14(3):489.

196. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillinresistant Staphylococcus aureus: role of enhanced daptomycin binding. Clin Infect Dis. 2011;53:158-63. https://doi.org/10.1093/cid/cir340.

197. Pericàs JM, Moreno A, Almela M, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to

methicillinresistant Staphylococcus aureus: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2018;24:673-6. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.010.

198. Watkins RR, Lemonovich TL, File TM. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Place in therapy. Core Evid. 2012;7:131-43. https://doi.org/10.2147/CE.S33430.

199. Jang H, Kim S, Kim KH, et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. Clin Infect Dis. 2009;49:395-401. https://doi.org/10.1086/600295.

200. Berrington A. Treatment of endocarditis using moxifloxacin. Int J Med Microbiol. 2001;291:237-9. https://doi.org/10.1078/1438-4221-00126.

201. Entenza JM, Que YA, Vouillamoz J, et al. Efficacies of Moxifloxacin, Ciprofloxacin, and Vancomycin against Experimental Endocarditis Due to Methicillin-ResistantStaphylococcus aureus Expressing Various Degrees of Ciprofloxacin Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3076-83. https://doi.org/10.1128/AAC.45.11.3076-3083.2001.

202. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? Curr Infect Dis Rep. 2014;16:431. https://doi.org/10.1007/s11908-014-0431-z.

203. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, et al. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2018;67(2):303-9. https://doi.org/10.1093/cid/ciy064.

204. Miro JM, Pericas JM, Del Rio A. A new era for treating enterococcus faecalis endocarditis ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: That is the question! Circulation. 2013;127:1763-6. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002431.

205. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: New insights and evidence from the literature. J Infect Chemother. 2015;21:330-9. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.012.

206. Herrera-Hidalgo L, Lomas-Cabezas JM, López-Cortés LE, et al. Ampicillin Plus Ceftriaxone Combined Therapy for Enterococcus faecalis Infective Endocarditis in OPAT. J Clin Med. 2021 Dec 21;11(1):7. doi: 10.3390/jcm11010007.

207. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, et al. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. Clin Microbiol Infect. 2014 Dec;20(12):O1075-83. doi: 10.1111/1469-0691.12756.

208. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early Surgery in Patients with Infective

Endocarditis: A Propensity Score Analysis. Clin Infect Dis. 2007;44:364-72. https://doi.org/10.1086/510583.

209. Pontikis K, Pefanis A, Tsaganos T, et al. Efficacy of tigecycline alone and in combination with gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to linezolid-resistant Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3392-4. https://doi.org/10.1128/AAC.00646-13.

210. Coburn B, Toye B, Rawte P, et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1989-91. https://doi.org/10.1128/AAC.00111-13.

211. Choi HN, Park KH, Park S, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by HACEK organisms: A case report and systematic review of the literature. Infect Chemother. 2017;49:282-5. https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.4.282.

212. Das M, Badley AD, Cockerill FR, et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med. 1997;48:25-33. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.25.

213. Paturel L, Casalta JP, Habib G, et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clinical Microbiology and Infection. 2004;10:98-118. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x

214. Durante-Mangoni E, Tripodi MF, Albisinni R, Utili R. Management of Gramnegative and fungal endocarditis. Int J Antimicrob Agents. 2010;36. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.012.

215. Ertugrul Mercan M, Arslan F, Ozyavuz Alp S, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. Med Mal Infect. 2019;49:616-20. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.013.

216. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for Candida endocarditis. J Infect. 2005;51:230-47. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.016.

217. Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:363-9. https://doi.org/10.1093/jac/dkm169.

218. Tattevin P, Revest M, Lefort A, et al. Fungal endocarditis: current challenges. Int J Antimicrob Agents. 2014;44:290-4. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003.

219. Ahuja T, Fong K, Louie E. Combination antifungal therapy for treatment of Candida parapsilosis prosthetic valve endocarditis and utility of T2Candida Panel®: A case series. IDCases 2019;15:e00525. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00525.

220. Gardiner BJ, Slavin MA, Korman TM, Stuart RL. Hampered by historical paradigms

- echinocandins and the treatment of Candida endocarditis. Mycoses. 2014;57:316-9. https://doi.org/10.1111/MYC.12154.

221. Reyes HA, Carbajal WH, Valdez LM, Lozada C. Successful medical treatment of infective endocarditis caused by Candida parapsilosis in an immunocompromised patient. BMJ Case Rep. 2015;2015. https://doi.org/10.1136/BCR-2015-212128.

222. Bezerra LS, Silva JA, Santos-Veloso MA, et al. Antifungal Efficacy of Amphotericin B in Candida Albicans Endocarditis Therapy: Systematic Review. Brazilian J Cardiovasc Surg. 2020:1-8. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0159.

223. Reis LJ, Barton TD, Pochettino A, et al. Successful Treatment of Aspergillus Prosthetic Valve Endocarditis with Oral Voriconazole. Clin Infect Dis. 2005;41:752-3. https://doi.org/10.1086/432580.

224. Lennard K, Bannan A, Grant P, Post J. Potential benefit of combination antifungal therapy in Aspergillus endocarditis. BMJ Case Rep. 2020;13:e234008. https://doi.org/10.1136/bcr-2019-234008.

225. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. Clin Infect Dis. 2019;69:1690-700. https://doi.org/10.1093/cid/ciz030.

226. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, et al. Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):601-602. doi: 10.1056/NEJMc2114046.

227. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. Circulation. 2013;127:2272-84. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813.

228. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. Clin Microbiol Infect. 2012;18:E522-30. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12033.

229. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. J Neurol. 2013;260:1339-42. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6802-1.

230. Connolly DL, Choudhury A, Davis RC, Lip GYH. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1134-5. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.025.

231. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. Acetylsalicylic Acid Reduces Vegetation Bacterial Density, Hematogenous Bacterial Dissemination, and Frequency of

Embolic Events in Experimental Staphylococcus aureus Endocarditis Through Antiplatelet and Antibacterial Effects. Circulation. 1999;99:2791-7. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.21.2791.

232. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Impact of Prior Antiplatelet Therapy on Risk of Embolism in Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2007;44:1180-6. https://doi.org/10.1086/513197.

233. Habib A, Irfan M, Baddour LM, et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. Europace. 2013;15:227-35. https://doi.org/10.1093/europace/eus292.

234. Chan K-L, Tam J, Dumesnil JG, et al. Effect of Long-Term Aspirin Use on Embolic Events in Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2008;46:37-41. https://doi.org/10.1086/524021.

235. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, et al. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in leftsided infective endocarditis. Scand J Infect Dis. 2011:899-904.

236. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1241-58.e29. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.093.

237. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J. 2011;32:2027-33. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp089.

238. Yucel E, Bearnot B, Paras ML, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022 May 24;79(20):2037-2057. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.349.

239. Javorski MJ, Rosinski BF, Shah S, et al. Infective Endocarditis in Patients Addicted to Injected Opioid Drugs. J Am Coll Cardiol. 2024 Feb 27;83(8):811-823. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.016.

240. Wurcel AG, Zubiago J, Reyes J, et al. Surgeons' Perspectives on Valve Surgery in People With Drug Use-Associated Infective Endocarditis. Ann Thorac Surg. 2023 Sep;116(3):492-498. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.12.068.

241. Alnabelsi TS, Sinner G, Al-Abdouh A, et al. The Evolving Trends in Infective Endocarditis and Determinants of Mortality: a 10-year Experience From a Tertiary Care Epicenter. Curr Probl Cardiol. 2023 Jun;48(6):101673. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101673.

242. Marinacci LX, Li A, Tsay A, et al. Readmissions Among Patients With Surgically Managed Drug Use Associated-Infective Endocarditis Before and After the Implementation of an Addiction Consult Team: A Retrospective, Observational Analysis. J Addict Med. 2024 Sep-

Oct 01;18(5):586-594. doi: 10.1097/ADM.0000000000001368.

243. Liang F, Song B, Liu R, et al. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Mar;22(3):336-45. doi: 10.1093/icvts/ivv368.

244. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. (In Russ.) Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233.

245. Lozano Ibañez A, Pulido P, López Díaz J, et al. Native Valve Infective Endocarditis with Severe Regurgitation: What Matters Is Heart Failure. J Clin Med. 2024 Oct 18;13(20):6222. doi: 10.3390/jcm13206222.

246. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. Eur J Heart Fail. 2022 Jul;24(7):1253-1265. doi: 10.1002/ejhf.2525.

247. Gierlinger G, Sames-Dolzer E, Kreuzer M, et al. Surgical therapy of infective endocarditis following interventional or surgical pulmonary valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Jun 14;59(6):1322-1328. doi: 10.1093/ejcts/ezab086.

248. Yokoyama Y, Goto T. Midterm outcomes of early versus late surgery for infective endocarditis with neurologic complications: a meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2021 Mar 25;16(1):49. doi: 10.1186/s13019-021-01425-x.

249. Beaini H, Chunawala Z, Cheeran D, et al. Cardiogenic Shock: Focus on Non-Cardiac Biomarkers. Curr Heart Fail Rep. 2024 Dec;21(6):604-614. doi: 10.1007/s11897-024-00676-8.

250. Pazdernik M, Iung B, Mutlu B, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. Infection. 2022 Oct;50(5):1191-1202. doi: 10.1007/s15010-022-01792-0.

251. Zhu L, Liu J, Zhao H. A clinical classification method with outstanding advantages for quickly identifying hazardous types: Letter regarding the article 'Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry'. Eur J Heart Fail. 2024 Dec;26(12):2616-2617. doi: 10.1002/ejhf.3479.

252. Schupp T, Behnes M, Rusnak J, et al. Predictors and Prognostic Impact of Early

Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: Results from a Monocentric, Prospective Registry. Cardiorenal Med. 2024;14(1):81-93. doi: 10.1159/000533975.

253. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. JAMA. 2011 Nov 23;306(20):2239-47. doi: 10.1001/jama.2011.1701.

254. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, et al. Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Infective Endocarditis: Focus on Cardiogenic Shock. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):765-774. doi: 10.1093/cid/ciab098.

255. Beer BN, Kellner C, Sundermeyer J, et al. Prediction of cardiac worsening through to cardiogenic shock in patients with acute heart failure. ESC Heart Fail. 2024 Aug;11(4):2249-2258. doi: 10.1002/ehf2.14792.

256. Yang B, Caceres J, Farhat L, et al. Root abscess in the setting of infectious endocarditis: Short- and long-term outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Oct;162(4):1049-1059.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.140.

257. Harris WM, Sinha S, Caputo M, et al. Surgical outcomes and optimal approach to treatment of aortic valve endocarditis with aortic root abscess - systematic review and meta-analysis. Perfusion. 2024 Mar;39(2):256-265. doi: 10.1177/02676591221137484.

258. Cresti A, Baratta P, De Sensi F, et al. Clinical Features and Mortality Rate of Infective Endocarditis in Intensive Care Unit: A Large-Scale Study and Literature Review. Anatol J Cardiol. 2024 Jan;28(1):44-54. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3463.

259. Ojha N, Dhamoon AS. Fungal Endocarditis. [Updated 2022 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532987/

260. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, et al. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. Am J Med. 2016 Oct;129(10):1037-43. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.012.

261. Lee SJ, Jeon D, Cho WH, Kim YS. The Clinical Impacts of Apparent Embolic Event and the Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with Infective Endocarditis. J Korean Med Sci. 2014;29:1646. https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.12.1646.

262. Wojda TR, Cornejo K, Lin A, et al. Septic Embolism: A Potentially Devastating Complication of Infective Endocarditis. In; Firstenberg M.S. Contemporary Challenges in Endocarditis. London: IntechOpen; 2016. 178 p. ISBN: 978-953-51-2770-3. https://doi.org/10.5772/62550.

263. Hermanns H, Alberts T, Preckel B, el al. Perioperative Complications in Infective Endocarditis. J Clin Med. 2023 Sep 4;12(17):5762. doi: 10.3390/jcm12175762.

264. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of Exercise Training in

Early Outpatient Cardiac Rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev 2018;38:139–46. https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000337.

265. Dashkevich A, Bratkov G, Li Y, et al. Impact of Operative Timing in Infective Endocarditis with Cerebral Embolism-The Risk of Intermediate Deterioration. J Clin Med. 2021 May 15;10(10):2136. doi: 10.3390/jcm10102136.

266. Saha S, Dudakova A, Danner BC, et al. Bacterial Spectrum and Infective Foci in Patients Operated for Infective Endocarditis: Time to Rethink Strategies? Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jan;71(1):2-11. doi: 10.1055/s-0041-1740540

267. Weber C, Misfeld M, Diab M, et al. Infective endocarditis and spondylodiscitis-impact of sequence of surgical therapy on survival and recurrence rate. Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Jul 1;66(1):ezae246. doi: 10.1093/ejcts/ezae246.

268. Hijazi MM, Siepmann T, El-Battrawy I, et al. The impact of concomitant infective endocarditis in patients with spondylodiscitis and isolated spinal epidural empyema and the diagnostic accuracy of the modified duke criteria. Front Surg. 2024 Jan 9;10:1333764. doi: 10.3389/fsurg.2023.1333764.

269. Mir T, Uddin M, Qureshi WT, et al. Predictors of Complications Secondary to Infective Endocarditis and Their Associated Outcomes: A Large Cohort Study from the National Emergency Database (2016-2018). Infect Dis Ther. 2022 Feb;11(1):305-321. doi: 10.1007/s40121-021-00563-y.

270. Bui JT, Schranz AJ, Strassle PD, et al. Pulmonary complications observed in patients with infective endocarditis with and without injection drug use: An analysis of the National Inpatient Sample. PLoS One. 2021 Sep 3;16(9):e0256757. doi: 10.1371/journal.pone.0256757.

271. Pereira SJ. Commentary: Complex valve endocarditis: The importance of early surgical timing with cerebral emboli and a multidisciplinary endocarditis team. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Sep;168(3):843-844. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.11.018.

272. Stucki G, Stier-Jarmer M, Grill E, Melvin J. Rationale and principles of early rehabilitation care after an acute injury or illness. Disabil Rehabil 2005;27:353–9. https://doi.org/10.1080/09638280400014105.

273. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, et al. Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol 2018;34:1185–99. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.010.

274. Hosono M, Sasaki Y, Hirai H, et al. Considerations in timing of surgical intervention for infective endocarditis with cerebrovascular complications. J Heart Valve Dis. 2010;19:321-5.

275. Wasef K, D'etcheverry T, Hayanga JWA, et al. Early Valve Surgery for Endocarditis

After Acute Embolic Stroke. Ann Thorac Surg. 2024 Nov;118(5):1146-1153. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.07.017.

276. Marin-Cuartas M, Tang GHL, Kiefer P, et al. Transcatheter heart valve explant with infective endocarditis-associated prosthesis failure and outcomes: the EXPLANT-TAVR international registry. Eur Heart J. 2024 Jul 21;45(28):2519-2532. doi: 10.1093/eurheartj/ehae292.

277. González I, Sarriá C, López J, et al. Symptomatic Peripheral Mycotic Aneurysms Due to Infective Endocarditis. Medicine (Baltimore) 2014;93:42–52. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000014.

278. Uranüs S, Alimoglu O. Splenic Abscess and Infarction - Rare Events for Which Surgery Is Mandatory. Eur Surg. 2003;35:326-6. https://doi.org/10.1007/s10353-003-0039-2.

279. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? Langenbeck's Arch Surg. 2012;397:1261-6. https://doi.org/10.1007/s00423-012-0931-y.

280. Grubitzsch H, Puritz JE, Greve D, et al. Surgery for blood culture-negative infective endocarditis: outcomes and the role of molecular biological imaging as diagnostic approach†. Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Dec 26;67(1):ezae453. doi: 10.1093/ejcts/ezae453.

281. Nuthalapati U, Bathinapattla MR, Cardoso RP, Jesi NJ, Singh K, Moradi I, Gostomczyk K, Afzal M, Omer MB, Mian ZR, Patel S, Sachdeva P, Malik MN, Abbas M, Singh J, Shafique MA. Mitral valve repair and replacement in infectious endocarditis: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome. Egypt Heart J. 2024 Oct 4;76(1):134. doi: 10.1186/s43044-024-00564-5.

282. Awad AK, Wilson K, Elnagar MA, et al. To repair or to replace in mitral valve infective endocarditis? an updated meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2024 Apr 18;19(1):247. doi: 10.1186/s13019-024-02767-y.

283. Di Bacco L, D'Alonzo M, Di Mauro M, et al. Mitral valve surgery in acute infective endocarditis: long-term outcomes of mitral valve repair versus replacement. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2024 Jan 1;25(1):30-37. doi: 10.2459/JCM.0000000000001544.

284. Муратов Р. М., Бакулева Н. П., Зайцев Л. В., и др. Новый биологический кондуит с транслокацией протеза для протезирования корня аорты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20(S5):167.

285. Федосейкина М.И., Титов Д.А., Бабенко С.И., Муратов Р.М. Хирургическое лечение активного инфекционного эндокардита аортального клапана с абсцессом фиброзного кольца: выбор протеза и клинические результаты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2024;25(S6_приложение):19.

DOI:10.24022/1810-0694-2024-25S

286. Федосейкина М.И., Муратов Р.М.. Использование аллографтов в позиции корня аорты и легочной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;62(4):282-293. DOI: 10.24022/0236-2791-2020-62-4-282-293

287. Sponga S, Di Mauro M, Malvindi PG, et al. Surgery for Bentall endocarditis: short- and midterm outcomes from a multicentre registry. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Oct 1;58(4):839-846. doi: 10.1093/ejcts/ezaa136.

288. Galeone A, Trojan D, Gardellini J, et al. Cryopreserved aortic homografts for complex aortic valve or root endocarditis: a 28-year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Aug 3;62(3):ezac193. doi: 10.1093/ejcts/ezac193.

289. Tomšič A, Palmen M, de Jong ML, et al. Extensive aortic root endocarditis with extension into the intervalvular fibrous body: an updated report of a mitral valve sparing approach. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Jun 1;63(6):ezad114. doi: 10.1093/ejcts/ezad114.

290. Федосейкина М.И., Титов Д.А., Бритиков Д.В., Бабенко С.И., Муратов Р.М. Результаты протезирования корня аорты аортальным аллографтом и легочным аутографтом (операция Росса) при активном инфекционном эндокардите аортального клапана у детей. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2019; 20 (11–12): 986–95. DOI: 10.24022/1810-0694-2019-20-11-12-986-995.

291. Chauvette V, Bouhout I, Lefebvre L, et al. The Ross procedure is a safe and durable option in adults with infective endocarditis: a multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Sep 1;58(3):537-543. doi: 10.1093/ejcts/ezaa078.

292. Berretta P, Bifulco O, Luthra S, et al. Surgery for Active Infective Endocarditis on Mitral Valve: Anatomical, Surgical, and Disease Factors as Long-Term Outcome Modifiers. Medicina (Kaunas). 2024 May 27;60(6):879. doi: 10.3390/medicina60060879.

293. de Kerchove L, Vanoverschelde J-L, Poncelet A, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2007;31:592-9. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.002.

294. Defauw RJ, Tomšič A, van Brakel TJ, et al. A structured approach to native mitral valve infective endocarditis: Is repair better than replacement? Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Sep 1;58(3):544-550. doi: 10.1093/ejcts/ezaa079.

295. Муратов Р.М., Храмченков А.Г., Сачков А.С., и др. Техника и непосредственные результаты реконструктивных вмешательств на митральном клапане при инфекционном эндокардите. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;60(3):199-205. doi:10.24022/0236-2791-2020-62-3-199-205.

296. Муратов Р.М., Амирагов Р.И., Бабенко С.И., и др. Отдаленные результаты

многокомпонентной реконструкции створок трикуспидального клапана с использованием ауто- и ксеноперикарда при инфекционном эндокардите. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 65 (1): 34-42. DOI:10.24022/0236-2791-2023-65-1-34-42.

297. Slaughter MS, Badhwar V, Ising M, et al. Optimum surgical treatment for tricuspid valve infective endocarditis: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons national database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Apr;161(4):1227-1235.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.124.

298. Choi JW, Jang MJ, Kim KH, Hwang HY. Repair versus replacement for the surgical correction of tricuspid regurgitation: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Apr 1;53(4):748-755. doi: 10.1093/ejcts/ezx420.

299. Moore RA, Witten JC, Lowry AM, et al. Isolated mitral valve endocarditis: Patient, disease, and surgical factors that influence outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Jan;167(1):127-140.e15. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.01.058.

300. Khramchenkov AG, Sachkov AS, Titov DA, et al. Transverse posterior mitral leaflet folding for mitral valve prolapse: surgical technique and outcomes. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2024;17(4):420-427. (In Russ.) Храмченков А., Сачков А., Титов Д., и др. Методика поперечной пликации при пролапсе задней створки митрального клапана: техника операции и результаты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2024; 17 (4): 420-427. https://doi.org/10.17116/kardio202417041420.

301. Miura T, Obase K, Ariyoshi T, et al. Impact of Lesion Localization on Durability of Mitral Valve Repair in Infective Endocarditis. Ann Thorac Surg. 2020 May;109(5):1335-1342. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.010.

302. Pitts L, Moon MC, Luehr M, et al. The Ascyrus Medical Dissection Stent: A One-Fits-All Strategy for the Treatment of Acute Type A Aortic Dissection? J Clin Med. 2024 Apr 28;13(9):2593. doi: 10.3390/jcm13092593.

303. Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for Diagnosing and Treating Acute and Chronic Syndromes of the Aortic Organ. Ann Thorac Surg. 2024 Jul;118(1):5-115. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.01.021.

304. Valencia Nuñez DM, Merino Cejas C, Alados Arboledas P, Muñoz Carvajal I. Heart transplantation in a patient with recurrent early extensive endocarditis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Aug;17(2):423-5. doi: 10.1093/icvts/ivt195.

305. Wahba A, Kunst G, De Somer F, et al. 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2025 Feb 4;67(2):ezae354. doi: 10.1093/ejcts/ezae354.

306. Kahrovic A, Angleitner P, Herkner H, et al. Mechanical versus biological valve prostheses for left-sided infective endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Jul

11;62(2):ezac056. doi: 10.1093/ejcts/ezac056.

307. Anantha-Narayanan M, Reddy YNV, Sundaram V, et al. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis. Heart. 2020 Sep;106(18):1413-1419. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316718.

308. Kahrovic A, Herkner H, Angleitner P, et al. Automated titanium fastener for surgical aortic valve replacement-preventive role for infective endocarditis? Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Jun 3;65(6):ezae236. doi: 10.1093/ejcts/ezae236.

309. Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Никулкина Е.С. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп. Методические рекомендации. М: издательство "НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ, 2018, p.74. ISBN: 978-5-7982-0385-7.

310. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2019;380. https://doi.org/10.1056/nejmoa1816476.

311. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet. 2012;379:965-75. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60755-1.

312. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated Risk of Endocarditis in Adults with Predisposing Cardiac Conditions Undergoing Dental Procedures With or Without Antibiotic Prophylaxis. Clin Infect Dis. 2006;42:e102-7. https://doi.org/10.1086/504385.

313. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 2018;39:586-95. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx655.

314. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J. 2007;28:760-5. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl486.

315. Horstkotte D. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:267-76. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.008.

316. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C., et.al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. Clin Infect Dis. 2023; ciad271. DOI: 10.1093/cid/ciad271.

317. Husmann L, Huellner MW, Gruenig H, et al. Imaging characteristics and diagnostic accuracy of FDG-PET/CT, contrast enhanced CT and combined imaging in patients with

suspected mycotic or inflammatory abdominal aortic aneurysms. PLoS One 2022;17:e0272772.

318. Anagnostopoulos A, Mayer F, Ledergerber B, et al. VASGRA Cohort Study. Editor's choice—validation of the management of aortic graft infection collaboration (MAGIC) criteria for the diagnosis of vascular graft/endograft infection: results from the prospective vascular graft cohort study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021;62:251–7.

319. Tarkin JM, Chen W, Dweck MR, Dilsizian V. Molecular Imaging of Valvular Diseases and Cardiac Device Infection. Circ Cardiovasc Imaging. 2023 Jan;16(1):e014652. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014652.

320. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., и др. Диагностика протезного инфекционного эндокардита по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;61(4): 369–73. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-369-373.

321. Bourque JM, Birgersdotter-Green U, Bravo PE, et al. 18F-FDG PET/CT and Radiolabeled Leukocyte SPECT/CT Imaging for the Evaluation of Cardiovascular Infection in the Multimodality Context: ASNC Imaging Indications (ASNC I2) Series Expert Consensus Recommendations From ASNC, AATS, ACC, AHA, ASE, EANM, HRS, IDSA, SCCT, SNMMI, and STS. JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Jun;17(6):669-701. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.01.004. Epub 2024 Mar 11. Corrected and republished in: Heart Rhythm. 2024 May;21(5):e1-e29. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.01.043.

322. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical Outcome and Long-Term Prognosis of Late Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Experience. Clin Infect Dis. 1997;24:381-6. https://doi.org/10.1093/clinids/24.3.381.

323. Truninger K, Jost CHA, Seifert B, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? Heart. 1999;82:714-20. https://doi.org/10.1136/hrt.82.6.714.

324. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, et al. Management of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. Am J Cardiol. 2008;101:1174-8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.015.

325. Culler SD, Cohen DJ, Brown PP, et al. Trends in Aortic Valve Replacement Procedures Between 2009 and 2015: Has Transcatheter Aortic Valve Replacement Made a Difference? Ann Thorac Surg. 2018 Apr;105(4):1137-1143. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.057.

326. Barili F, Freemantle N, Pilozzi Casado A, et al. Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of

Kaplan-Meier-derived individual patient data. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Aug 1;58(2):221-229. doi: 10.1093/ejcts/ezaa087.

327. Wang TKM, Bin Saeedan M, Chan N, et al. Complementary Diagnostic and Prognostic Contributions of Cardiac Computed Tomography for Infective Endocarditis Surgery. Circ Cardiovasc Imaging. 2020 Sep;13(9):e011126. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011126.

328. Bowdish ME, Habib RH, Kaneko T, et al. Cardiac Surgery After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Trends and Outcomes. Ann Thorac Surg. 2024 Jul;118(1):155-162. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.03.024.

329. Bhushan S, Huang X, Li Y, et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. Curr Probl Cardiol. 2022 Oct;47(10):100957. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100957.

330. Титов Д.А., Соркомов М.Н., Пурсанова Д.М., и др. Репротезирование аортального клапана после ранее выполненного TAVI. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023;25(3):129-138.

331. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. JAMA. 2014 Jul;312(2):162-70. doi: 10.1001/jama.2014.7246.

332. Muensterer A, Puluca N, Ruge H, et. Surgical explantation of failed transcatheter heart valves: indications and results. Heart Vessels. 2022 Dec;37(12):2083-2092. doi: 10.1007/s00380-022-02119-7.

333. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and Outcome of Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator Infections. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1851-9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.072.

334. Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. JACC Clin Electrophysiol. 2016;2:498-505. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.019.

335. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, et al. Cardiac implantable electronic device infections: Presentation, management, and patient outcomes. Hear Rhythm. 2010;7:1043-7. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.016.

336. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 1997;30:1072–1078. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00250-7

337. Victor F, De Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. Heart 1999;81: 82–87. https://doi.org/10.1136/hrt.81.1.82

338. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. Circulation 1994;89:2684–2687. https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2684.

339. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, et al. Intracardiac Echocardiography in Patients with Pacing and Defibrillating Leads: A Feasibility Study. Echocardiography. 2008;25:632-8. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00656.x.

340. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of Intracardiac Echocardiography for the Diagnosis of Cardiovascular Implantable Electronic Device-Related Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1398-405. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.041.

341. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, et al. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:1027-8. https://doi.org/10.1067/mje.2002.121276.

342. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Infective Endocarditis Complicating Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter-Defibrillator Infection. Mayo Clin Proc 2008;83:46-53. https://doi.org/10.4065/83.1.46.

343. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, et al. Pacemaker Endocarditis During 18 Years in Göteborg. Scand J Infect Dis 2004;36:674–9. https://doi.org/10.1080/00365540410022611.

344. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular Cardiovascular Device–Related Infections. Circulation 2003;108:2015–31. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093201.57771.47.

345. Huang X-M, Fu H-X, Zhong L, Cao J, Asirvatham SJ, Baddour LM, et al. Outcomes of transvenous lead extraction for cardiovascular implantable electronic device infections in patients with prosthetic heart valves. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016;9:e004188. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004188

346. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. Circulation 2001;104:1029–1033. https://doi.org/10.1161/hc3401.095097

347. Madhavan M, Sohail MR, Friedman PA, Hayes DL, Steckelberg JM, Wilson WR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic devices and bacteremia caused by Gram-positive cocci other than Staphylococcus aureus. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:639–645. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957514

348. Sohail MR, Palraj BR, Khalid S, Uslan DZ, Al-Saffar F, Friedman PA, et al. Predicting risk of endovascular device infection in patients with Staphylococcus aureus

bacteremia (PREDICT-SAB). Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:137–144. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002199

349. Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:407–413. https:// doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02565.x

350. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Дюжиков А.А., и др. Опыт хирургического удаления эндокардиальных электродов для постоянной электрокардиостимуляции. Анналы Аритмологии. 2006;2:78-81.

351. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device–associated infection. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:1482–90. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.059.

352. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Risk Factor Analysis of Permanent Pacemaker Infection. Clin Infect Dis 2007;45:166–73. https://doi.org/10.1086/518889.

353. Meier-Ewert H.K., Gray M.-E., John R.M. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. American Heart Journal. 2003;2(146):339–344.

354. Serguladze S.Yu., Artyukhina E.A., Kvasha B.I., Ezhova I.V., Takalandze R.G. Late outcomes of implantation of epicardial steroid-eluting electrodes after surgical removal of endocardial electrodes in patient with septic electrode-related endocarditis. Journal of Arrhythmology. 2016;(83):61-63. (In Russ.) Сергуладзе С.Ю., Артюхина Е.А., Кваша Б.И., и др. Отдаленные результаты имплантации эпикардиальных стероидных электродов после хирургического удаления эндокардиальных электродов у пациента с септическим электродным эндокардитом. Вестник аритмологии. 2016;(83):61-63.

355. Айвазьян С.А., Артюхина Е.А., Гуреев С.В. и др. экстракция электродов сердечных имплантируемых электронных устройств: показания, методики, оснащение, ведение пациентов. Под ред. А.Ш. Ревишвили. – М.: Издательский дом ВидарМ, 2021. – 144 с., ил. ISBN 978-5-88429-268-0

356. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, et al. “Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper” Europace 2012;14:460–460. https://doi.org/10.1093/europace/eus035.

357. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, et. al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. Ann Intern Med 2000;133:604–608. https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00011.

358. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, et al. Percutaneous Pacemaker and

Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead Extraction in 100 Patients With Intracardiac Vegetations Defined by Transesophageal Echocardiogram. J Am Coll Cardiol 2010;55:886–94. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.034.

359. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, et al. Percutaneous Lead Implantation Connected to an External Device in Stimulation-Dependent Patients with Systemic Infection—A Prospective and Controlled Study. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:875–9. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00454.x.

360. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators. Circulation 2007;116:1349–55. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664.

361. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, et al. Bridge to Recovery or Permanent System Implantation: An Eight-Year Single-Center Experience in Transvenous Semipermanent Pacing. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36:1096-103. https://doi.org/10.1111/pace.12175.

362. Kawata H, Pretorius V, Phan H, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. Europace. 2013;15:1287-91. https://doi.org/10.1093/europace/eut045.

363. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, et al. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. Europace. 2013;15:1205-9. https://doi.org/10.1093/europace/eut031.

364. Bertaglia E, Zerbo F, Zardo S, et al. Antibiotic prophylaxis with a single dose of cefazolin during pacemaker implantation: Incidence of long-term infective complications. PACE - Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29:29-33. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00294.x.

365. Chiang KH, Chao TF, Lee WS, et al. How long should prophylactic antibiotics be prescribed for permanent pacemaker implantations? one day versus three days. Acta Cardiol Sin. 2013;29:341-6.

366. Wellens F, Pirlet M, Larbuisson R, et al. Prophylaxis in cardiac surgery. A controlled randomized comparison between cefazolin and cefuroxime. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9:325-9. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(05)80191-5.

367. Ackah JK, Neal L, Marshall NR, et al. Antimicrobial prophylaxis in adult cardiac surgery in the United Kingdom and Republic of Ireland. J Infect Prev. 2021;22:83-90. https://doi.org/10.1177/1757177420971850.

368. Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:329–334. https://doi.org/10.1177/2048872619848661.

369. Esquer Garrigos Z, George MP, Vijayvargiya P, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections due to Gram-negative versus Gram-positive bacteria. Mayo Clin Proc 2019;94:1268–1277. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.029.

370. Uslan DZ, Sohail MR, Friedman PA, et al. Frequency of permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator infection in patients with Gram-negative bacteremia. Clin Infect Dis 2006;43:731–736. https:// doi.org/10.1086/506942.

371. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. Arch Intern Med 2007;167:669–675. https://doi.org/10.1001/ archinte.167.7.669.

372. Lakbar I, Delamarre L, Einav S, Leone M. Endocarditis in the intensive care unit: an update. Curr Opin Crit Care. 2022;28(5):503–512. doi: 10.1097/MCC.0000000000000973.

373. Joffre J, Dumas G, Aegerter P, et al. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997–2014 period-from CUB-rea network. Crit Care 2019; 23: 143. doi: 10.1186/s13054-019-2387-8.

374. Leroy O, Georges H, Devos P, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. Ann Intensive Care. 2015; 5: 45. doi: 10.1186/s13613-015-0091-7.

375. Samol A, Kaese S, Bloch J, et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. Infection 2015; 43: 287–95. doi: 10.1007/s15010-014-0715-0.

376. Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa MN, et al. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of Enterococcus faecalis infective endocarditis at a referral center (2007–2018). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40: 1137–48. doi: 10.1007/s10096-020-04117-x;

377. Nedel W, Boniatti MM, Lisboa T. Endocarditis in critically ill patients: a review. Curr Opin Crit Care. 2023; 29: 430–37. doi: 10.1097/MCC.0000000000001071.

378. Sharma V, Candilio L, Hausenloy DJ. Infective endocarditis: an intensive care perspective. Trends Anaesth Crit Care. 2012; 2: 36–41. doi: 10.1016/j.tacc.2011.11.004.

379. Arntfield R, Lau V, Landry Y, et al. Impact of critical care transesophageal echocardiography in medical-surgical ICU patients: characteristics and results from 274 consecutive examinations. J Intensive Care Med 2020; 35: 896–902. doi: 10.1177/0885066618797271.

380. Багненко С. Ф., Горобец Е. С., Гусаров В. Г. и др. Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2025;22(1):80–109. doi: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109.

381. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Проценко Д. Н.. и др. Септический шок у

взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2023;(4):7–42. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.

382. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J 2007;154:1086–94. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.023.

383. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: a retrospective register-based study in the region of southern Denmark. Int J Infect Dis 2020;95: 224–230. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.011.

384. Lee M-R, Chang S-A, Choi S-H, et al. Clinical Features of Right-Sided Infective Endocarditis Occurring in Non-Drug Users. J Korean Med Sci. 2014;29:776. https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.776.

385. Stavi V, Brandstaetter E, Sagy I, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. Rambam Maimonides Med J. 2019;10:e0003. https://doi.org/10.5041/RMMJ.10338.

386. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. Low mortality but increasing incidence of Staphylococcus aureus endocarditis in people who inject drugs. Medicine (Baltimore). 2016;95:e5617. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005617.

387. Carozza A, De Santo LS, Romano G, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. J Heart Valve Dis. 2006;15:125-31.

388. Демин А.А., Дробышева В. П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит внутривенных наркоманов. Клин Мед. 2000;78:47-51.

389. Venet M, Jalal Z, Ly R, et al. Diagnostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography in Prosthetic Pulmonary Valve Infective Endocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Feb;15(2):299-308. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.07.015.

390. Anton-Vazquez V, Cannata A, Amin-Youssef G, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis. Clin Res Cardiol. 2022 Jun;111(6):673-679. doi: 10.1007/s00392-021-01975-z.

391. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, et al. Prospective Study of Infective Endocarditis among Injection Drug Users. J Infect Dis. 2002;185:1761-6. https://doi.org/10.1086/340827.

392. Martín-Dávila P, Navas E, Fortún J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: The importance of vegetation size. Am Heart J. 2005;150:1099-106. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.009.

393. Hussain ST, Witten J, Shrestha NK, et al. Tricuspid valve endocarditis. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6:255-61. https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.09.

394. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users: Importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. Clin Infect Dis. 1996;22:40-5. https://doi.org/10.1093/clinids/22.1.40.

395. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2905-10. https://doi.org/10.1007/s10096-012-1675-x.

396. Lodise TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillinsusceptible Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3731-3. https://doi.org/10.1128/AAC.00101-07.

397. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994;13:559-64. https://doi.org/10.1007/BF01971306.

398. Yung D, Kottachchi D, Neupane B, et al. Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: A systematic review. J Antimicrob Chemother. 2007;60:921-8. https://doi.org/10.1093/jac/dkm324.

399. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med. 1992;117:560-6. https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-7-560.

400. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, et al. Right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in drug abusers. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:525-8. https://doi.org/10.1128/aac.39.2.525.

401. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, et al. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2020. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009880.pub3.

402. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. BMC Infect Dis. 2014;14:140. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-140.

403. Murashita T. Surgical Treatment for Tricuspid Valve Infective Endocarditis. Adv. Concepts Endocarditis, InTech; 2018. https://doi.org/10.5772/intechopen.74951.

404. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, et al. Surgical Management of Infective Endocarditis Complicated by Embolic Stroke: Practical Recommendations for Clinicians. Circulation. 2016 Oct 25;134(17):1280-1292. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024156.

405. Navia JL, Elgharably H, Hakim AH, et al. Long-term Outcomes of Surgery for Invasive Valvular Endocarditis Involving the Aortomitral Fibrosa. Ann Thorac Surg. 2019 Nov;108(5):1314-1323. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.119.

406. Randhawa VK, Rajani R. Novel Frontiers for Managing Tricuspid Valve Endocarditis: Tales of Percutaneous Extracorporeal Circuitry. JACC Case Rep. 2021 Sep 1;3(11):1350-1353. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.06.026.

407. Brescia AA, Watt TMF, Williams AM, et al. Tricuspid Valve Leaflet Repair and Augmentation for Infective Endocarditis. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Winter;24(4):206-218. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2019.09.002.

408. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.

409. Moons P. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. Heart. 2001;86:74-80. https://doi.org/10.1136/heart.86.1.74.

410. Niwa K. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. Heart. 2005;91:795-800. https://doi.org/10.1136/hrt.2004.043323.

411. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. Eur Heart J. 2017;38:2048-56. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw591.

412. Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, Nakazawa M. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. Int J Cardiol. 2012;157:59-62. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.11.016.

413. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. Am J Med. 2007;120:369.e1-369.e7. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.071.

414. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. Int J Cardiol. 2017;249:161-5. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.035.

415. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, et al. Critical care obstetrics, 5th ed. Oxford: Blackwell; 2004, p.256-283. ISBN: 978-1-4051-5273-0.

416. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during Pregnancy. South Med J.

2003;96:1156-7. https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000054503.18393.1E.

417. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis. J Endod. 1991;17:169-73. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)82011-X.

418. Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:657-65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270.

419. Morissens M, Viart P, Tecco L, et al. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. Cardiol Young. 2013:41-6.

420. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa. Cardiovasc J Afr. 2012;23:216-21. https://doi.org/10.5830/CVJA-2012-022.

421. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, et al. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: Single-centre experience from North India. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2009;49:376–81. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01029.x.

422. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241.

423. Raymond M, Countouris M, Marino A, Berlacher KL. Infective endocarditis in pregnancy a contemporary cohort. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2145. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)32772-8.

424. Martinez-Selles M, Valerio-Minero M, Farinas MC, et al. Infective endocarditis in patients with solid organ transplantation. A nationwide descriptive study. Eur J Intern Med 2021;87:59–65. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.02.017.

425. Eichenberger EM, Dagher M, Sinclair MR, et al. Infective endocarditis and solid organ transplantation: only worse outcomes during initial transplantation hospitalization. Am Heart J. 2021;240:63–72. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.007.

426. Jordan AM, Tatum R, Ahmad D, et al. Infective endocarditis following heart transplantation: a systematic review. Transplant Rev (Orlando) 2021;36:100672. https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100672.

427. Timsit JF, Sonneville R, Kalil AC, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. Intensive Care Med. 2019 May;45(5):573-591. doi: 10.1007/s00134-019-05597-y.

428. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung

Transplant. 2023 May;42(5):e1-e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015.

429. Ius F, Moscalenco D, Boethig D, et al. Cardiac valve operations after solid organ transplantation: A single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Feb;161(2):595-606.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.032.

430. Munoz-Moreno MF, Ryan P, Alvaro-Meca A, et al. National temporal trend analysis of infective endocarditis among patients infected with HIV in Spain (1997–2014): a retrospective study. J Clin Med 2019;8:1167. https://doi.org/10.3390/jcm8081167

431. Sadeghi M, Behdad S, Shahsanaei F. Infective Endocarditis and Its Short and Long-Term Prognosis in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2021 Mar;46(3):100680. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100680.

432. Ludvigsen LU, Dalgaard LS, Wiggers H, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: A 21-year observational cohort study in Denmark. Am Heart J. 2016 Dec;182:36-43. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.012.

433. Ding U, Ooi L, Wu HHL, Chinnadurai R. Infective Endocarditis in Patients Receiving Hemodialysis: A Current Review. Kidney Dis (Basel). 2024 Jul 26;10(6):519-530. doi: 10.1159/000540513.

434. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. Renal Failure . 2017;39(1):432–439. doi: 10.1080/0886022x.2017.1305410.

435. Волгина Г., Котенко О., Артюхина Л., Фролова Н. Инфекционный эндокардит у пациентов на гемодиализе. Врач. 2011;13:16-22.

436. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020 Apr;75(4 Suppl 2):S1-S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001. Epub 2020 Mar 12. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2021 Apr;77(4):551. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.002.

437. Loutradis C, Sarafidis PA, Papadopoulos CE, et al. The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. J Am Soc Nephrol. 2018 May;29(5):1372-1381. doi: 10.1681/ASN.2017101102.

438. Ashley C, Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th ed.CRC press; 2018

439. Bäck C, Hornum M, Møller CJH, Olsen PS. Cardiac surgery in patients with end-stage renal disease on dialysis. Scand Cardiovasc J. 2017 Dec;51(6):334-338. doi: 10.1080/14017431.2017.1384565

440. Oullaï A, Cubilier E, Salaouatchi MT, et al. Iatrogenic Infective Endocarditis in

Hemodialysis Patients: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Nephrol. 2022 Jun 29;2022:8500299. doi: 10.1155/2022/8500299.

441. Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. Kidney Int. 2003 Aug;64(2):720-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00136.x.

442. WHO Expert Committee on Medical Rehabilitation. First report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1958;158:1-52.

443. Hansen TB, Zwisler AD, Berg SK, et al. Cost-utility analysis of cardiac rehabilitation after conventional heart valve surgery versus usual care. Eur J Prev Cardiol. 2017 May;24(7):698-707. doi: 10.1177/2047487317689908.

444. Brown TM, Pack QR, Aberegg E, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation. 2024 Oct 29;150(18):e328-e347. doi: 10.1161/CIR.0000000000001289.

445. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol. 2021 May 14;28(5):496-509. doi: 10.1177/2047487320924912.

446. Rasmussen TB, Zwisler AD, Risom SS, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartIE trial. Eur J Cardiovasc Nurs. 2022 Apr 9;21(3):261-270. doi: 10.1093/eurjcn/zvab047.

447. Gomes Neto M, Martinez BP, Reis HF, Carvalho VO. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis. Clin Rehabil. 2017;31:454-64. https://doi.org/10.1177/0269215516648754.

448. Waite I, Deshpande R, Baghai M, et al. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. J Cardiothorac Surg. 2017;12:91. https://doi.org/10.1186/s13019-017-0655-8.

449. Marmelo F, Rocha V, Moreira-Gonçalves D. The impact of prehabilitation on postsurgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25:404-17. https://doi.org/10.1177/2047487317752373.

450. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации

по практической реализации приказа Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». М. 2019. - 165 с.

451. Rasmussen T. Health, recovery and rehabilitation after infective endocarditis. Thesis for: PhD in Health and Medical Sciences. 2015. p. 74. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20263.75687.

452. Rasmussen TB, Zwisler AD, Sibilitz KL, et al. A randomised clinical trial of comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated for infective endocarditis-the CopenHeart IE trial protocol. BMJ Open. 2012;2:1929. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001929.

453. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. Diabetes Res Clin Pract. 2018;137:231-41. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001.

454. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. J Am Coll Cardiol. 2022 Sep 13;80(11):1029-1041. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.030.

455. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021 May 18;143(20):e963-e978. doi: 10.1161/CIR.0000000000000969.

456. Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitat. Eur Heart J. 2010;31:1967-74. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq236.

457. Samuelson G. Global strategy on diet, physical activity and health. Scand J Nutr. 2004;48:57. https://doi.org/10.1080/11026480410034349.

458. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2022 Feb 19;29(1):230-245. doi: 10.1093/eurjpc/zwab007.

459. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines

on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020 Dec;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.

460. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11th ed.; Liguori, G., Feito, Y., Fountaine, C., Roy, B.A., Eds.; Wolters Kluwer Health: Philadelphia, PA, USA, 2021, 906 p.

461. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. Circulation. 2008;117:3118-25. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524.

462. Glenny A-M, Oliver R, Roberts GJ, et al. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013:CD003813. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003813.pub4.

463. van der Meer JTM, Michel MF, Valkenburg HA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. Lancet. 1992;339:135-9. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90207-J.

464. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. Eur Heart J. 1995;16:1968-74. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060855.

465. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and metaanalysis. J Paediatr Child Health. 2017;53(9):921-2. https://doi.org/10.1111/jpc.13684.

466. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-Analysis. Heart. 2017;103(12):937-44. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309102.

467. Brignardello-Petersen R. Antibiotic prophylaxis probably reduces the risk of developing bacteremia in patients at risk of developing infective endocarditis who are undergoing dental extractions. J Am Dent Assoc. 2017;148:e169. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.08.005.

468. Benito N. Health Care-Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Nonnosocomial Acquisition. Ann Intern Med. 2009;150:586. https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004.

469. Yu CHY, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010;21:e70-e74. https://doi.org/10.1155/2010/987059.

470. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. Europace 2015;17:767–777. https://doi.org/10.1093/europace/euv053.

471. Conen A, Stortecky S, Moreillon P, et al. A review of recommendations for infective

endocarditis prevention in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. EuroIntervention 2021;16:1135–1140. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00993.

472. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2008;47:1287-97. https://doi.org/10.1086/592576.

473. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. Clin Infect Dis. 2012;54:1230-9. https://doi.org/10.1093/cid/cis199.

474. Дроздов Д.В., Макаров Л.М., Баркан В.С., и др. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5631. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5631.

475. Lauck SB, Lewis KB, Borregaard B, de Sousa I. “What is the right decision for me?” Integrating patient perspectives through shared decision-making for valvular heart disease therapy. Can J Cardiol 2021;37:1054–1063. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.022.

476. Llenas-Garcia J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, et al. [Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series]. Rev Esp Cardiol 2007;60:493–500. https://doi.org/10.1016/S1885-5857(07)60190-X.

477. Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, et al. A contemporary 20-year Cleveland clinic experience of nonbacterial thrombotic endocarditis: etiology, echocardiographic imaging, management, and outcomes. Am J Med 2021;134: 361–369. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.06.047.

478. González Quintela A, Candela MJ, Vidal C, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. Acta Cardiol. 1991;46:1-9.

479. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of Transesophageal Echocardiography for Nonbacterial Thrombotic Endocarditis and Other Cardiac Sources of Embolism in Cancer Patients With Cerebral Ischemia. Am J Cardiol. 2006;97:894-8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.09.140.

480. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384;1878-88. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8.

481. Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda A, Ramos-Ruperto L, Alvarez-Troncoso J. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis. In: Infective Endocarditis Edited by Peter Magnusson and Robin Razmi. IntechOpen; 2019, p. 291-4. ISBN: 978-1-78984-012-4. https://doi.org/10.5772/intechopen.84398.

482. Bell WR, Starksen NF, Tong S, Porterfield JK. Trousseau’s syndrome. Devastating

coagulopathy in the absence of heparin. Am J Med. 1985;79:423-30. https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90028-2.

483. Mantovani F, Navazio A, Barbieri A, Boriani G. A first described case of cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis in the era of direct oral anticoagulants. Thromb Res. 2017;149:45-7. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.016.

484. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132: 1365–1371. https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333.

485. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, et al. Colonoscopy is mandatory after Streptococcus bovis endocarditis: a lesson still not learned. Case report. World J Surg Oncol. 2008;6:49. https://doi.org/10.1186/1477-7819-6-49.

486. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:442-67. https://doi.org/10.1177/2047487312460484.

487. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO. 2010. p. 58. ISBN: 9789241599979.

488. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;104:1694-740. https://doi.org/10.1161/HC3901.095960.

489. Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:1017-31. https://doi.org/10.1177/2047487317702042.

490. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. Ann Med Exp Biol Fenn. 1957;35:307-15.

491. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Undefined. 2011;43:1575-81. https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E31821ECE12.

492. Kaminsky LA, Brubaker PH, Guazzi M, et al. Assessing Physical Activity as a Core Component in Cardiac Rehabilitation: A position statement of the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016;36:217-26. https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000191.

493. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:650- 5. https://doi.org/10.1128/AAC.39.3.650.

494. Dahl A, Rasmussen R V., Bundgaard H, et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. Circulation. 2013;127:1810-7. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001170.

495. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal Endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can Shorter Therapy with Aminoglycosides Be Used? Clin Infect Dis. 2002;34:159-66. https://doi.org/10.1086/338233.

496. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1384-92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.029.

497. Nadrah K, Strle F. Antibiotic Combinations with Daptomycin for Treatment of Staphylococcus aureus Infections. Chemother Res Pract. 2011;2011:619321. doi: 10.1155/2011/619321

498. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, et al.; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β-Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Feb 11;323(6):527-537. doi: 10.1001/jama.2020.0103.

499. Elahi MW, Huang E, Kumar V, Ghias M, Shi D. Prosthetic Aortic Valve Endocarditis Due to Candida glabrata Successfully Treated With Intravenous Micafungin Followed by Oral Fluconazole Without Surgery: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2025 Feb 24;17(2):e79550. doi: 10.7759/cureus.79550.

500. Yang A, Tan C, Adhikari NKJ, Daneman N, Pinto R, Haynen BKM, Cohen G, Hansen MS. Time-sensitive predictors of embolism in patients with left-sided endocarditis: Cohort study. PLoS One. 2019 Apr 25;14(4):e0215924. doi: 10.1371/journal.pone.0215924.

501. Сулейманов Б.Р., Муратов Р.М., Бритиков Д.В., Соболева Н.Н., Титов Д.А. Использование алло- и аутографтов (операция Росса) при активном инфекционном эндокардите с деструкцией корня аорты. Анналы хирургии. 2016; 21 (3): 180-6. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-3-180-186.

502. Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Магомедов Г.М., Рашидова Т.К., Абдурахманов А.А., Тарасов Д.Г. Десятилетние результаты операции Росса у больных с инфекционным эндокардитом: одноцентровое ретроспективное исследование. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(5):491-497.

https://doi.org/10.17116/kardio202316051491

503. Krishnan A, Rajakumar I, Salmon J. Vancomycin-Resistant Enterococcus Faecium Prosthetic Valve Endocarditis Treated with Daptomycin and Ampicillin Combination. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2025 Jan 28;10(1):90-96. doi: 10.3138/jammi-2023-0038.

504. Lee SJ, Kim JH, Lee HJ, Lee KH, Lee EH, Baek YJ, Kim JN, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Lee SH, Choi JY, Yeom JS, Song YG. Comparing Treatment Outcomes of Ampicillin-Sulbactam, Other β-Lactams, and Vancomycin in Blood Culture-Negative Infective Endocarditis. Antibiotics (Basel). 2021 Dec 1;10(12):1476. doi: 10.3390/antibiotics10121476.

505. Ramos MC, Ing M, Kim E, Witt MD, Bayer AS. Ampicillin-sulbactam is effective in prevention and therapy of experimental endocarditis caused by beta-lactamase-producing coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Jan;40(1):97-101. doi: 10.1128/AAC.40.1.97.

506. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегодно). — МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. — 192 с. Доступно на сайте: https://www.antibiotic.ru/files/334/ocmap2024.pdf.

507. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, et al.; ERADICATE Study Group. Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. N Engl J Med. 2023 Oct 12;389(15):1390-1401. doi: 10.1056/NEJMoa2300220.

508. Bavaro DF, Belati A, Bussini L, Cento V, Diella L, Gatti M, Saracino A, Pea F, Viale P, Bartoletti M. Safety and effectiveness of fifth generation cephalosporins for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infections: a narrative review exploring past, present, and future. Expert Opin Drug Saf. 2024 Jan;23(1):9-36. doi: 10.1080/14740338.2023.2299377.

509. Antonello RM, Canetti D, Riccardi N. Daptomycin synergistic properties from in vitro and in vivo studies: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2022 Dec 23;78(1):52-77. doi: 10.1093/jac/dkac346

510. Smith JR, Barber KE, Raut A, Rybak MJ. Beta-Lactams enhance daptomycin activity against vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models. Antimicrob Agents Chemother 2015;5:2842-8.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум рабочей группы:

- Кобалава Ж.Д., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва), РНМОТ, РКО
- Демин А.А., проф., д.м.н. (Новосибирск), РНМОТ, РКО
- Титов Д.А., к.м.н. (Москва), АССХ
- Козлов Р.С., член.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Смоленск), МАКМАХ

Рабочая группа:

- Артюхина Е.А., д.м.н. (Москва), ВНОА
- Бойцов С.А., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва), РКО
- Голухова Е.З., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва), РКО, АССХ
- Гордеев М.Л., проф., д.м.н (Санкт-Петербург), РКО, АССХ
- Гудымович В.Г., доцент, д.м.н. (Москва), АССХ
- Демченко Е.А., д.м.н. (Санкт-Петербург), РКО
- Дробышева В.П., проф., д.м.н. (Новосибирск), РКО
- Домонова Э.А., д.м.н. (Москва), ВНПОЭМП
- Драпкина О.М., член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва), РКО
- Загородникова К.А., к.м.н. (Санкт-Петербург), РКО
- Иртюга О.Б., д.м.н. (Санкт-Петербург), РКО
- Калашников С.В., к.м.н. (Москва), АССХ
- Кахкцян П.В., к.м.н. (Москва), АССХ
- Киров М.Ю. член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Архангельск) ФАР
- Кузьков В.В. доц., д.м.н. (Архангельск) ФАР
- Котова Е.О., д.м.н. (Москва), РКО, РНМОТ
- Лебединский К.М. проф., д.м.н. (Москва) ФАР
- Медведев А.П., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), АССХ

- Муратов Р.М., проф., д.м.н. (Москва), АССХ
- Николаевский Е.Н., проф., д.м.н. (Самара), РКО, РНМОТ
- Писарюк А.С., к.м.н. (Москва), РКО, РНМОТ
- Пономарева Е.Ю., к.м.н. (Саратов), РНМОТ
- Попов Д.А., проф., д.м.н. (Москва), МАКМАХ
- Рачина С.А., проф., д.м.н. (Москва), МАКМАХ
- Проценко Д.Н., доц., д.м.н. (Москва)
- Ревишвили А.Ш., академик РАН, проф., д.м.н. (Москва), РКО, ВНОА
- Резник И.И., проф., д.м.н. (Екатеринбург), РКО, РНМОТ
- Рыжкова Д.В., проф., д.м.н (Санкт-Петербург), РКО, РОЯМ
- Сазонова Ю.В. (Санкт-Петербург), РКО
- Сафарова А.Ф., проф., д.м.н. (Москва), РКО, РНМОТ
- Скопин И.И., проф., д.м.н. (Москва), АССХ
- Тазина С.Я., доц., д.м.н. (Москва), РКО
- Тюрин В.П., проф., д.м.н. (Москва), РНМОТ
- Федосейкина М.И. (Москва), АССХ
- Чипигина Н.С., к.м.н. (Москва), РНМОТ
- Шадрина У.М. (Санкт-Петербург), РКО
- Шляхто Е.В., академик РАН, проф. (Санкт-Петербург), РКО
- Шнейдер Ю.А., проф., д.м.н. (Калининград), АССХ
- Шостак Н.А. проф., д.м.н. (Москва), РКО, РНМОТ

Члены рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2023 г. по ведению больных ИЭ [6].

В Рекомендациях, основанных на результатах крупнейших эпидемиологических, РКИ и метаанализов, обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с ИЭ в целом и в особых клинических ситуациях. Основная цель Рекомендаций — облегчить принятие решения при выборе оптимальной стратегии лечения конкретного пациента с ИЭ. Тем не менее окончательное решение о лечении должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-терапевт
3. Врач общей практики (семейный врач)
4. Врач-невролог
5. Врач — сердечно-сосудистый хирург
6. Врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению
7. Врач — клинический фармаколог
8. Врач клинической лабораторной диагностики
9. Врач-инфекционист

Вследствие того, что Российское кардиологическое общество (РКО) входит в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК), и члены РКО также являются членами ЕОК, все европейские рекомендации формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов.

В связи с этим, формирование национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности той или иной медицинской помощи. По этой причине в ходе разработки российских клинических рекомендаций РКО использованы международные классы показаний рекомендаций, позволяющие оценить возможность выполнения тезиса рекомендаций и уровни достоверности доказательств данных классов (Таблицы А2/1 и А2/2).

В тех случаях, когда в европейских рекомендациях отсутствовали классы и уровни доказательности, но по мнению экспертов РКО данные тезисы являлись крайне необходимыми для выполнения или, наоборот, абсолютно не рекомендованы к применению, эксперты РКО, основываясь на правилах формирования классов показаний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, сами проставляли классы и уровни. В данной ситуации обозначение ЕОК заменено на РКО-классы и уровни, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы А2/3, А2/4 и А2/5), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (Таблицы А2/1, А2/2, А2/3, А2/4, А2/5).

Таблица А2/1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2/2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2/3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица А2/4. Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура,	Рекомендовано/ показано

	вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	
II	Противоречивые данные и /или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица А2/5. Шкала оценки УДД Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Уровень рекомендаций	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3/1. Приказы, основа для написания настоящих рекомендаций

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

2. Приказ МЗ РФ от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»

3. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

4. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.

5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Приложение А3/2. Модифицированные критерии Дюка 2023 ЕОК

Приложение А3/2. Модифицированные критерии Дюка 2023 ЕОК

Большие критерии

(i) Положительное микробиологическое исследование на ИЭ

(а) Типичные возбудители ИЭ из двух отдельных культур крови:

Oral streptococci, Streptococcus gallolyticus (ранее S. bovis), группа HACEK, S. aureus, E. faecalis

(б) Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, из постоянно положительных культур крови:

• ≥2 положительных образцов крови, взятых с интервалом > 12 часов

• все 3 или большинство из ≥ 4 отдельных образцов крови (интервал между первым и последним образцом ≥ 1 часа)

(c) Единственный положительный образец крови на C. burnetii или титр антител IgG фазы 1 >1:800

(ii) Положительная визуализация ИЭ:

Клапанные, периклапанные/перипротезные анатомические и метаболические повреждения протезного материала, характерные для ИЭ, обнаруженные с помощью любого из следующих методов визуализации:

• Эхокардиография (ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ)

• КТ сердца

• [18F]-ФДГ-ПЭТ/КТ

• ОФЭКТ/КТ с меченными лейкоцитами

Малые критерии

(i) Предрасполагающие состояния (т.е. предрасполагающие заболевания сердца с высоким или средним риском развития ИЭ или внутривенное употребление инъекционных наркотиков)

(ii) Лихорадка: температура >38°C

(iii) Эмболические осложнения (в том числе бессимптомные, обнаруженные только при визуализации):

• Большие системные и легочные эмболии/инфаркты и абсцессы

• Гематогенные костно-суставные септические осложнения (например, спондилодисцит)

• Микотические аневризмы

• Внутричерепные ишемические/геморрагические поражения

• Конъюнктивальные кровоизлияния

• Пятна Дженуэя

(IV) Иммунологические критерии:

• Гломерулонефрит

• Узелки Ослера и пятна Рота

• Ревматоидный фактор

(V) Микробиологические данные:

• Положительная культура крови, не соответствующая большому критерию

• Серологические доказательства активной инфекции возбудителя, соответствующего ИЭ

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, HACEK — Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, K. denitrificans, Ig — иммуноглобулин, 18F-ФДГ — флудезоксиглюкоза [18F], ПЭТ/КТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная когерентная

компьютерная томография, ЕОК — европейское общество кардиологов, КТ — компьютерная томография

Приложение А3/3. Диагноз инфекционного эндокардита в соответствии с модифицированными критериями Дюка 2023 ЕОК

Достоверный (определенный) ИЭ
Патологоанатомические критерии - Микроорганизмы, выявленные при микробиологическом (культуральном) исследовании тканей иссеченных клапанов или патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала вегетаций, фрагментов вегетаций в периферических органах или образца внутрисердечного абсцесса или - Патоломорфологические изменения; вегетации или внутрисердечный абсцесс, гистологически подтвержденный активный воспалительный процесс Клинические критерии - 2 больших или - 1 большой и 3-4 малых критерия или - 5 малых критериев
Возможный ИЭ
- 1 большой критерий и 1-2 малых или - 3 малых критерия
ИЭ отвергнут
- Четкий альтернативный диагноз или - Разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне АБТ в течение 4 дней или меньше или - Отсутствие патологоанатомических доказательств наличия ИЭ из материала полученного интраоперационно или при аутопсии, при антибиотикотерапии 4 дня или меньше или - Не удовлетворяет критериям возможного ИЭ, как указано выше

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит; ЕОК — Европейское общество кардиологов; АБТ – антибактериальная терапия

Приложение А3/4. Характеристика «Команды эндокардита»

Кого нужно направлять под наблюдение «Команды эндокардита» в специализированный центр?

1. Пациенты с осложненным ИЭ (т. е. ИЭ с СН, абсцессом или эмболическими или неврологическими осложнениями или ВПС) должны быть направлены как можно раньше для лечения в специализированном центре с круглосуточно доступной кардиохирургической помощью. 2. Пациенты с неосложненным ИЭ могут в начале находиться в неспециализированном центре, но с регулярным взаимодействием со специализированным центром, консультациями междисциплинарной «Команды эндокардита» и, если нужно, очными визитами в этот центр.
Характеристики специализированного центра 1. Должен иметься постоянный доступ к диагностическим процедурам, включая ЭхоКГ (в том числе ЧП ЭхоКГ), МСКТ, МРТ или ядерные методы визуализации. 2. Постоянный доступ к кардиохирургической помощи должен быть возможен на ранней стадии заболевания, в частности, в случае осложненного ИЭ (СН, абсцесс, большая вегетация, неврологические и эмболические осложнения). 3. Должны присутствовать несколько специалистов («Команда эндокардита»), включая как минимум врача-кардиохирурга, врача-кардиолога, врача-анестезиолога, врача-инфекциониста, врача — клинического фармаколога, врача клинической лабораторной диагностики, врача-бактериолога и, если возможно, врача функциональной диагностики, врача-невролога, а также врача-нейрохирурга и врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.
Роль «Команды эндокардита» 1. «Команда эндокардита» должна собираться на регулярной основе в целях обсуждения случаев, принятия решений по хирургическому лечению, определения стратегии последующего наблюдения. 2. «Команда эндокардита» выбирает режим и длительность АБТ, в соответствии со стандартизованным протоколом, следуя современным рекомендациям. 3. «Команда эндокардита» должна участвовать в национальных или международных регистрах, публично сообщать о летальности и числе осложнений в центре, быть вовлеченной в программы улучшения качества, как и в программы обучения пациентов. 4. Наблюдение должно быть организовано на основе амбулаторного посещения с частотой, зависящей от клинического состояния пациента (идеально, через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. после выписки, так как большинство событий происходит в этот период).

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, СН — сердечная недостаточность, ВПС — врожденные пороки сердца, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, АБТ — антибактериальная терапия.

Приложение А3/5. Рекомендации по выявлению редких возбудителей инфекционного эндокардита с отрицательной гемокультурой

Патоген	**Диагностическая процедура**
Brucella spp.	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
Coxiella burnetii	Кровь: иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител (IgG фазы I >1:800); Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
Bartonella spp.	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР
Tropheryma whipplei	Исследование тканевого хирургического материала: патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР

Mycoplasma spp.	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР
Legionella spp.	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: микробиологическое (культуральное) исследование, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и ПЦР.
Грибы	Кровь: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, иммунохимическое исследование сыворотки крови, направленное на выявление антител классов IgM, IgG; Исследование тканевого хирургического материала: ПЦР маннан и антиманнан, галактоманнан, (1–3)-β-D-глюкан

Сокращения: Ig — иммуноглобулин, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Приложение А3/6. Анатомические и эхокардиографические критерии инфекционного эндокардита

Параметр	**Хирургия/аутопсия**	**Эхокардиографическое исследование**
Вегетация	Инфицированное объемное образование, прикрепленное к клапану или пристеночному эндокарду, или к имплантированному внутрисердечному материалу	Подвижное или неподвижное внутрисердечное объемное образование на клапане или других структурах эндокарда или на имплантированном внутрисердечном материале
Абсцесс	Перивальвулярная полость с	Утолщенная негомогенная

	некрозом и гнойным содержимым, не связанная с просветом сердечно-сосудистой системы	перивальвулярная область, эхонегативная или эхопозитивная
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, соединенная с просветом сердечно-сосудистой системы	Пульсирующее перивальвулярное эхонегативное пространство с видимостью потока по цветному допплеру
Перфорация	Нарушение целостности ткани эндокарда	Нарушение целостности эндокардиальной ткани, видимое по цветному допплеру
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию	Видимое на цветном допплере сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию
Аневризма клапана	Мешковидное выбухание ткани клапана	Мешковидный бугор на ткани клапана
Несостоятельность протеза*** клапана	Несостоятельность протеза***.	Парапротезная регургитация по данным ТТ ЭхоКГ и/или ЧП ЭхоКГ, с или без подвижности протеза***

Сокращения: ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование.

Приложение А3/7. Предикторы плохого прогноза у пациентов с инфекционным эндокардитом

Демографические характеристики пациента - Пожилой возраст - ИЭ ПК*** - Сахарный диабет - Сопутствующая патология (например, иммунодефицит, заболевания легких или почек, астения)
Осложнения - Сердечная недостаточность - Острое повреждение почек

- Ишемический инсульт - Кровоизлияние в головной мозг - Септический шок
Возбудитель - *S. aureus* - Грибы - Не-*HACEK* грамотрицательные бактерии
Эхокардиографическое исследование - Перианнулярные осложнения - Тяжелая митральная и аортальная регургитация - Низкая фракция выброса левого желудочка - Легочная гипертензия - Большие размеры вегетаций - Дисфункция протеза клапана - Преждевременное закрытие МК и другие признаки повышенного диастолического давления

Сокращение: *HACEK — Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, K. denitrificans*. ИЭ ПК*** - инфекционный эндокардит протезированного клапана, МК – митральный клапан

Приложение А3/8. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II

Фактор риска	Коэффициент
• СН класс NYHA II	0,1070545
• СН класс NYHA III	0,2958358
• СН класс NYHA IV	0,5597929
Стенокардия 4-й класс по CCS	0,2226147
Инсулинопотребный СД	0,3542749
Возраст	0,0285181
Женский пол	0,2196434
Болезни экстракардиальных артерий	0,5360268
Хроническое заболевание легких	0,1886564
Неврологическая или мышечная дисфункция	0,2407181
Предшествующие операции на сердце	1,118599
Потребность в диализе	0,6421508
Снижение СКФ <50 мл/мин	0,8592256
СКФ 50–85 мл/мин	0,303553
Активный ИЭ	0,6194522
Критическое состояние перед операцией	1,086517
Функция левого желудочка: • не снижена	0,3150652
• снижена	0,8084096
• сильно снижена	0,9346919
Недавний ИМ	0,1528943
СДЛА: 31–55 мм. рт. ст.	0,1788899
>55 мм рт. ст.	0,3491475
Срок операции: • экстренно	0,3174673
• На следующий день	0,7039121
• Требуется проведение СЛР по пути в операционную	1,362947
Тяжесть вмешательства: • 1 операция не АКШ	0,0062118
• 2 операции, включая АКШ	0,5521478
• 3 и более операций, включая АКШ	0,9724533

Вмешательство на грудной аорте	0,6527205
Константа лог-регрессии (B_0)	-5,324537

Примечание: перечисленные коэффициенты подставляются в уравнение:

$$расчетная\ летальность = \frac{e^{(B_0+\sum B_i X_i)}}{1+ e^{(B_0+\sum B_i X_i)}}$$

где B_0 — константа лог-регрессии, B_i коэффициент вариабельности X_i, для возраста X_i= 1, если пациент младше 60 лет, X_i увеличивается на 1 за каждый год после 60 (при 61 X_i=2, при 62 X_i=3 и так далее). АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная по Cockroft-Gault), СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, CCS — Canadian cardiovascular society (Канадское сердечно-сосудистое общество), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

http://www.euroscore.org/calc.html [152]

Приложение А3/9. Дозирование антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения инфекционного эндокардита у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины				
#Амоксициллин**	100% каждые 6–8 ч	100% каждые 8–12 ч	100% каждые 24 ч	-
Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**	100% каждые 8 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	-
Ампициллин**	100% каждые	100% каждые 6–12 ч	100% каждые 12–24 ч	-

	6 ч			
Ампициллин+[Сульбактам]**	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24–48 ч	-
Бензилпенициллин**	100% каждые 4–6 ч	75% каждые 4–6 ч	20–50% каждые 4–6 ч	-
Оксациллин**	100% каждые 4–6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Цефалоспорины				
Цефазолин**	100% каждые 8 ч	50–100% каждые 8-12 ч	50% каждые 18–24 ч	-
Цефотаксим**	100% каждые 6 ч	100% каждые 8–12 ч	100% каждые 24 ч	-
#Цефтриаксон**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	-
Карбапенемы				
Имипенем+циластатин**	100% каждые 6 ч	50% каждые 8–12 ч	25–50% каждые 12 ч	-
#Меропенем**	100% каждые 6 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	-
Аминогликозиды				
Амикацин**	Нагрузочная доза, затем 50-90% нагрузочной	Нагрузочная доза, затем 10-50% нагрузочной дозы каждые 24–72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72–96 ч	-

	дозы каждые 12–24 ч			
#Гентамицин**	Нагрузочная доза, затем 80–90% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза, затем 35–80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60–90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% каждые 24 ч	-
Нетилмицин	Нагрузочная доза, затем 55–80% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза, затем 15–50% нагрузочной дозы каждые 12 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 24–48 ч	-
Стрептомицин**	Нагрузочная доза, затем 80–90% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза, затем 35–80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60–90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% каждые 24 ч	-
Тетрациклины				
Доксициклин**	100% в первый	100% в первый день каждые 12 ч, затем	100% в первый день каждые 12 ч, затем	Не применяется

	день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	каждые 24 ч	каждые 24 ч	
#Тетрациклин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12–24 ч	Не применяется	Не применяется
Фторхинолоны				
#Левофлоксацин**	100% каждые 12–24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч	-
#Моксифлоксацин**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
#Офлоксацин**	100% каждые 12 ч	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	-
#Ципрофлоксацин**	100% каждые 12 ч	50–100% каждые 12–18 ч	50% каждые 18–24 ч	-
Антибиотикигликопептидной структуры				
Ванкомицин**	> 80 мл/мин — 100% каждые 6-12 ч 50-80 мл/мин — 100% 1 раз в каждые 24-72 ч	100% 1 раз в каждые 3–7 дней	100% 1 раз в каждые 7–14 дней	-

#Тейкопланин	> 60 мл/мин — 100% каждые 24 ч.В диапазоне 40-60 мл/мин — 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 50% каждые 24 ч	< 40 мл/мин — 100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30% каждые 24 ч	-
Линкозамиды				
Клиндамицин**	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Линкомицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12 ч	25–30% каждые 12 ч	+
Антибиотик оксазолидинон (прочие антибактериальные препараты)				
#Линезолид**	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Производные имидазола				
Метронидазол**	100% каждые 6–8 ч	100% каждые 8 ч	50% каждые 8–12 ч	+

Комбинации сульфаниламидов и триметопримом или его производными **				
#Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**	100%	50%	Не применяются	Не применяются
Противотуберкулезные препараты				
Рифампицин**	100% каждые 24 ч	50–100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	Не применяется
Противогрибковые средства системного действия				
#Амфотерицин В**	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 36 ч	Не применяется
#Итраконазол	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	50–100% каждые 12-24 ч	+
#Кетоконазол	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	Не применяется
#Натамицин**	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	-
Флуконазол**	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	+
Противомалярийные средства				
#Гидроксихлорохин**	100% по схеме	100% по схеме	100% по схеме	+

* Проценты указаны по отношению к разовой дозе

** «+» — требуется коррекция дозы, при тяжелой печеночной недостаточности целесообразно воздержаться от применения препарата; «–» — изменения дозировки не требуется. Не применяется — противопоказан при нарушениях функции печени

Клиренс креатинина у мужчин может быть рассчитан по формуле:

Клиренс креатинина (мл/мин) (140 — возраст) х идеальная масса тела (кг)

=

0.8 х креатинин сыворотки крови
(мкмоль/л)

Клиренс креатинина для женщин = 0,85 х клиренс креатинина для мужчин

Приложение А3/10. Рекомендации по антибактериальной терапии инфекционного эндокардита, вызванного группой зеленящих стрептококков или группы *S. gallolyticus*

Антибактериальная терапия [4]	**Дозы и пути введения**	**Длительность (нед.)**	**Класс[a]/уровень[b] ЕОК**	**Комментарий**
Чувствительные к пенициллину				
Стандартная терапия: 4 недели				
Бензилпенициллин** или	12-18 млн Ед/день в/в в 4–6 введений или продленная инфузия	4	IB	Схема терапии предпочтительна у пациентов старше 65 лет, у пациентов с болезнями почек, у пациентов с потерей функции вестибулокохлеарного (VIII) черепного нерва
Ампициллин** Или	100–200 мг/кг/сутки в/в в 4–6 введений	4	IB	Для ИЭ ПК*** 6 недель
#Цефтриаксон**	2 г/сутки в/в или в/м один раз в сутки	4	IB	Цефтриаксон** предпочтителен для амбулаторной терапии
Стандартная терапия: 2 недели				
Бензилпенициллин** или	12–18 млн Ед/день в/в в 4–6 введений или продленная инфузия	2	IB	Схема рекомендована только для пациентов с ИЭ НК с нормальной функцией почек
#Цефтриаксон**	2 г/сутки в/в	2	IB	

+	или в/м один раз в сутки			
Гентамицин** [c] или	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
Нетилмицин	4-5 мг/кг/сутки один раз в сутки	2	IB	
У пациентов с аллергией на бета-лактамные антибактериальные препараты (J01C Бета-лактамные антибктериальные средства, пенициллины, J01D другие бета-лактамные антибактериальные средства)[d]				
Ванкомицин** [e]	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4	IC	Для ИЭ ПК*** 6 недель
Чувствительные к пенициллину при повышенной экспозиции[f]				
Стандартная терапия				
Бензилпенициллин** или	12–18 млн Ед/день в/в в 4-6 введений или продленная инфузия	2	IB	Для ИЭ ПК*** 6 недель
#Цефтриаксон** +	2г/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
#Гентамицин** [c]	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
У пациентов с аллергией на бета-лактамные антибактериальные препараты [d]				
Ванкомицин** [e] +	30 мг/кг/сутки	4	IC	Для ИЭ ПК*** 6 недель

	в/в в 2 введения			
#Гентамицин** [c]	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IC	

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности, [c] — концентрация #гентамицина** в сыворотке и функция почек должны мониторироваться 1 раз в неделю, концентрация #гентамицина** в сыворотке до введения суточной дозы должна составлять менее 1 мг/л, после введения суточной дозы (пиковая, через 1 час после введения) 10–12 мг/л [493] [d] —десенситизация может быть выполнена у стабильных пациентов. [e] — уровень ванкомицина** в сыворотке должен быть 10–15 мг/л до введения очередной дозы; некоторые эксперты предлагают увеличить дозу #ванкомицина** до 45–60 мг/кг/сутки [4] в/в в 2–3 введения, чтобы достичь концентрации в сыворотке 15–20 мг/л как при стафилококковом ИЭ. Однако доза #ванкомицина** может превышать 2 г/сутки только при условии пиковой концентрации #ванкомицина** не более 30–45 мг/мл [4]. [f] — при выявлении изолятов с МПК бензилпенициллина >2 мг/л тактика лечения как при энтерококковом ИЭ.

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Приложение А3/11. Рекомендации по антибактериальной терапии стафилококкового инфекционного эндокардита

Антибактериальная терапия [4, 191, 192, 401]	**Дозы и пути введения**	**Длительность (нед.)**	**Класс[a]/уровень[b] ЕОК**	**Комментарий**
Инфекционный эндокардит нативного клапана				
Метициллин-чувствительные стафилококки				
Оксациллин** Или	12 г/сутки в/в в 4–6 введений	4–6	IB	Комбинация с #гентамицином** не показана из-за увеличения нефротоксичности при отсутствии преимуществ по сравнению с монотерапией
Цефазолин**	6 г/сутки в/в в 3–4 введения	4–6	IB	
Альтернативн				

ая терапия #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** [c] +	Сульфаметоксазол 4800 мг/сутки +Триметоприм 960 мг/сутки в/в в 4–6 введений	1 неделю в/в, далее 5 недель перорально	IIbC	Для *S. aureus*
Клиндамицин**	1800мг/сутки в/в в 3 введения	1	IIbC	
У пациентов с аллергией на пенициллины (J01C Бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины)				
#Даптомицин** +	10 мг/кг/день в/в в 1 введение	4–6	IIbC	
#Цефтаролина фосамил** или	1800 мг/день в/в в 3 введения	4–6	IIbC	
#Цефтобипрола медокарил** или	1500 мг/день в/в в 3 введения	4–6	IIbC	
Фосфомицин**	8–12 г/день в/в в 4 введения	4-6	IIbC	
Цефазолин**	6 г/сутки в/в в 3–4 введения	4-6	IIbC	
#Ванкомицин** [d]	30–60 мг/кг/сутки в/в в 2-3 введения	4-6	IB	
Альтернативная терапия				Даптомицин** имеет преимущества по

#Даптомицин** [f]	10 мг/кг/сутки в/в один раз в сутки	4–6	IIaC	сравнению с ванкомицином** при бактериемии вызванной MSSA и MRSA с МПК ванкомицина** > 1 мг/л
#Даптомицин** +	10 мг/кг/день в/в в 1 введение	4–6	IIbC	Схема не подходит для пациентов с аллергией на бета-лактамные антибиотики – только как альтернатива для инфекции MRSA
#Цефтаролина фосамил** или	1800 мг/день в/в в 3 введения	4–6	IIbC	
#Цефтобипрола медокарил** или	1500 мг/день в/в в 3 введения	4–6	IIbC	
Фосфомицин** или	8–12 г/день в/в в 4 введения	4–6	IIbC	
Оксациллин**	12 г/сутки в/в в 4–6 введений	4–6	IIbC	
Альтернативная терапия # Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** [c] +	Сульфаметоксазол 4800 мг/сутки +Триметоприм 960 мг/сутки в/в в 4–6 введений	1 неделю в/в, далее 5 недель перорально	IIbC	Для *S. aureus*
Клиндамицин**	1800 мг/сутки в/в	1	IIbC	

	в 3 введения			
Инфекционный эндокардит протезированного клапана				
Метициллин-чувствительные стафилококки				
Оксациллин** +	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	≥6	IB	#Рифампицин** добавить на 3–5-й день
#Рифампицин** [e] +	900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	≥6	IB	
#Гентамицин**	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
У пациентов с аллергией на пенициллины				
Цефазолин** +	6 г/сутки в/в в 4 введения	≥6	IB	#Рифампицин** добавить на 3–5-й день
#Рифампицин** [e] +	900–1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	≥6	IB	
#Гентамицин**	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
У пациентов с аллергией на бета-лактамные антибактериальные препараты[g] или метициллин-резистентные стафилококки				
Ванкомицин** [d] +	30 мг/кг/сутки в/в в 2–3 введения	≥6	IB	Цефалоспорины (цефазолин** 6 г/сутки или цефотаксим** 6 г/сутки в/в в 3 введения) рекомендованы для
#Рифампицин*	900–1200 мг	≥6	IB	

* e +	в/в или перорально в 2–3 введения			пациентов с аллергией на пенициллины (кроме реакций немедленного типа), вызванным метициллин-чувствительными штаммами. Рифампицин** добавить на 3–5-й день
#Гентамицин**	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
#Даптомицин** +	10 мг/кг/день в/в в 1 введение	≥6	IIbC	Рифампицин** добавить на 3–5-й день
#Цефтаролина фосамил** Или	1800 мг/день в/в в 3 введения	≥6	IIbC	
#Цефтобипрола медокарил** Или	1500 мг/день в/в в 3 введения	≥6	IIbC	
Фосфомицин** Или	8–12 г/день в/в в 4 введения	≥6	II bC	
#Гентамицин** +	3 мг/кг/сутки в/в или в/м 1 раз в сутки	2	IIbC	
#Рифампицин** *	900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	≥6	IIbC	

Примечание: a — класс рекомендации, b — уровень доказательности c — концентрация #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** и почечная функция должны мониторироваться 1 раз в неделю (при почечной недостаточности 2 раза в неделю), d — минимальная сывороточная концентрация для ванкомицина** в интервале 10-15 мг/л, более оптимально определение отношения ПФК/МПК. Отношение ПФК/МПК для ванкомицина** при инфицировании MRSA должно составлять 400-600 мг*ч/л. e — рифампицин** повышает печеночный метаболизм многих препаратов, в частности варфарина**. f — определение КФК 1 раз в неделю. Некоторые эксперты предлагают добавлять фосфомицин** (2 г каждые 6 часов в/в) для усиления активности и профилактики

развития резистентности к даптомицину**. g — десенситизация к пенициллинам может быть выполнена у стабильных пациентов;

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Приложение А3/12. Рекомендации по антибактериальной терапии энтерококкового инфекционного эндокардита

Антибактериальная терапия [4, 191, 192, 401, 510]	**Дозы и пути введения**	**Длительность (нед.)**	**Класс[a]/уровень[b] ЕОК**	**Комментарий/Ссылки**
Энтерококки, чувствительные к бета-лактамным антибактериальным препаратам и #гентамицину** (для #гентамицин** резистентных штаммов см. [c,d,e])				
Ампициллин** +	200 мг/кг/сутки в/в в 4–6 введений	4–6	IB	Для ИЭ ПК*** или при продолжительности симптомов более 3 месяцев — терапия 6 недель [1, 58, 154, 494, 495]
#Гентамицин**	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	IB	
Ампициллин** +	200 мг/кг/сутки в/в в 4-6 введений	6	IB	Данная комбинация активна в отношении *E.faecalis* с или без высокой резистентности к #гентамицину**. Является комбинацией выбора в отношении изолятов *E.faecalis* с высокой резистентностью к #гентамицину** Предпочтительна в силу отсутствия нефротоксичности, связанной с #гентамицином.
#Цефтриаксон**	4г/сутки в/в или в/м в 2 введения	6	IB	

				Данная комбинация не активна в отношении *E. Faecium*
Энтерококки, резистентные к бета-лактамам/выявление *E. Faecium*				
Ванкомицин** +	30 мг/кг/сутки в/в в 2 введения	6	IC	Для ИЭ ПК*** 6 недель
#Гентамицин**	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	6	IC	
Ванкомицин резистентные энтерококки				
#Даптомицин** +	10 -12 мг/кг/день в/в в 1 введение	6	IIbC	[504]
Ампициллин** Или	12 г/сутки в/в в 4-6 ведений	6	IIbC	
#Цефтаролина фосамил** Или	1800 мг/день в/в в 3 введения	6	IIbC	
#Цефтобипрола медокарил** Или	1500 мг/день в/в в 3 введения	6	IIbC	
Фосфомицин** Или	8–12 г/день в/в в 4 введения	6	IIbC	

#Эртапенем**	1 г/сутки в/в или в/м в 1 введение	6	IIbC	

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности [c] — при высокой резистентности к #гентамицину** (МПК > 500 мг/л): при чувствительности к стрептомицину**, заменить на #стрептомицин** 15мг/кг/сутки в 2 введения [c] — при резистентности к бета-лактамным антибактериальным препаратам (1) из-за продукции бета-лактамазы — ампициллин** заменить на Ампициллин+[Сульбактам]**, (2) за счет связывания с пенициллин-связывающими белками PBP5 — использовать ванкомицин**. [c] — при мультирезистентности (к бета-лактамным антибактериальным препаратам, #гентамицину** и ванкомицину**) возможно использование (1) #даптомицина** 10 мг/кг/сутки с #ампициллином** 200 мг/кг/сутки в/в в 4–6 введений (2) #линезолида** 600 мг 2 раза в день в/в или перорально ≥ 8 недель [4].

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Приложение А3/13. Рекомендации по антибактериальной терапии ИЭ с отрицательной гемокультурой

Возбудитель	**Предполагаемая терапия [4]**	**Исходы лечения**
Brucella spp.	#Доксициклин** 200мг/сутки + #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** 960 мг каждые 12 часов + #Рифампицин** (300–600 мг/сутки) на 3–6 месяцев перорально	Лечение считается успешным при титре антител < 1:60 Некоторые авторы рекомендуют добавить #гентамицин**/#стрептомицин ** (15 мг/кг сутки в 2 введения) первые 3 недели
C. burnetii	#Доксициклин** 200мг/сутки + #Гидроксихлорохин**[a] (200–600 мг/сутки) перорально (продолжительность терапии >18 месяцев)	Лечение считается успешным при титре IgG<1:200, а IgA и IgM <1:50
Bartonella spp [b].	#Доксициклин** 100 мг каждые 12 часов на 4 недели перорально +#Гентамицин** 3 мг/сутки в/в 2 недели	Успешное лечение ≥ 90%
Legionella spp.	#Левофлоксацин** 500мг каждые	Оптимальная медикаментозная

	12 часов в/в или перорально ≥ 6 недель Или #Кларитромицин** 500 мг каждые 12 часов в/в на 2 недели, далее перорально еще 4 недели +#рифампицин** 300–1200 мг сутки	терапия неизвестна
Mycoplasma spp.	#Левофлоксацин** 500 мг/каждые 12 часов в/в или перорально ≥ 6 месяцев [c]	Оптимальная медикаментозная терапия неизвестна
T. whipplei [d]	#Доксициклин** (200 мг/сутки) + #Гидроксихлорохин** (200–600 мг/сутки перорально ≥ 18 месяцев	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание: [a] — #доксициклин** с #гидроксихлорохином** (необходимо мониторировать уровень #гидроксихлорохина** в сыворотке) превосходит по эффекту монотерапию #доксициклином**, [b] — есть единичные исследования с режимами терапии, включающие аминопенициллины (АТХ: пенициллины широкого спектра действия) (#ампициллин** 12 г/сутки в/в) или цефалоспорины третьего поколения (#цефтриаксон** 2 г/сутки) в комбинации с аминогликозидами (#гентамицин** или #нетилмицин). Дозы аналогичны лечению стрептококкового и энтерококкового ИЭ [c] — #левофлоксацин** и #моксифлоксацин** обладают большей активностью против внутриклеточных патогенов по сравнению с #ципрофлоксацином** [d] — Лечение болезни Уиппла остается эмпирическим. Альтернативная терапия #цефтриаксон** 2 г/сутки в/в 2–4 недели или #бензилпенициллин** 2 млн Ед каждые 4 часа и #стрептомицин** 1 г каждые 24 часа в/в 2–4 недели далее #ко-тримоксазол** 800 мг каждые 12 часов перорально [4].

Сокращения: Ig — иммуноглобулин.

Приложение А3/14. Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия [4]	**Дозы и пути введения**	**Класс[a]/уровень[b] ЕОК**	**Комментарий**
Внебольничный ИЭ или поздний (≥ 12 месяцев после операции) ИЭ ПК***			
#Ампициллин** +	12г/сутки в/в в 4–6 введений	IIaC	Пациенты с КНИЭ должны лечиться совместно с врачом — клиническим фармакологом
#Цефтриаксон**	4 г в сутки в/в или в/м в 2 введения		

+			
#Оксациллин ** +	12 г/сутки в/в в 4-6 введений		
#Гентамицин ** [c]	3 мг/кг/сутки в/в или в/м в 1 введение		
#Ванкомицин **[c,d] Или	30-60 мг/кг/сутки в/в в 2–3 введения	IIbC	Для пациентов с аллергией на пенициллины
Цефазолин** +	6 г/сутки в/в в 3 введения		
#Гентамицин ** [c]	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки		
Ранний ИЭ ПК*** (<12 месяцев после операции) или нозокомиальный или ИЭ ассоциированный с оказанием медицинской помощи			
#Ванкомицин ** [c] Или	30–60 мг/кг/сутки в/в в 2 введения	IIbC	Рифампицин** только для ИЭ ПК***. Рифампицин** добавляется к терапии на 3–5-й день. При ИЭ ассоциированным с медицинским вмешательство некоторыми экспертами рекомендовано (при условии, что > 5% инфекция вызвана MRSA) использовать комбинацию оксациллина** с ванкомицином** до определения чувствительности *S.aureus* к оксациллину**
#Даптомицин ** +	10 мг/кг/сутки в/в в 1 введение		
#Гентамицин ** [c] +	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки		
#Рифампицин **	900–1200 мг в/в или перорально в 2–3 введения		

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности [c] — мониторирование концентраций в сыворотке крови для ванкомицин**а и #гентамицина**. [d]-При наличии подострого ИЭ НК в целях эмпирического охвата *S.aureus, Streptococcus, Enterococcus, HACEK* может быть назначена комбинация ампициллин + [сульбактам]** в сочетании с ванкомицином** [58, 504, 505].

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит

протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, МПК— минимальная подавляющая концентрация, КНИЭ — культуронегативный инфекционный эндокардит, MRSA — метициллин-резистентный штамм *S.aureus.*

Приложение А3/15. Критерии, определяющие возможность перехода на внебольничную парентеральную антибактериальную терапию инфекционного эндокардита

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая (0–2 неделя)	– Осложнения развиваются в эту фазу – Предпочтительна госпитализация – Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если: возбудители из группы зеленящих стрептококка или *S. gallolyticus,* нативный клапан[b], пациент стабилен, нет осложнений
Продолжение (после двух недель)	– Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если пациент стабилен – Не рассматривать, если у пациента: сердечная недостаточность, значимые изменения при эхокардиографии, неврологические симптомы или нарушение функции почек
Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия	– Обучить медицинский персонал и пациента – Регулярная оценка после выписки (медсестры ежедневно, врачи[c] 1–2 раза в нед.)[d] – Предпочитать программу введения антибактериальной терапии под контролем врача, а не введение в домашних условиях

Примечание: [a] — для других патогенов проконсультироваться с врачом-инфекционистом, [b] — при позднем эндокардите протеза клапана, показана консультация врача-инфекциониста, [c] — предпочтительна «Команда эндокардита», [d] — врач общей практики (семейный врач) может посещать пациента раз в нед., если нужно, ЭхоКГ — эхокардиография.

Приложение А3/16. Критерии перехода на пероральную антибактериальную терапию

Параметр	Комментарий

Локализация	Левосторонний инфекционный эндокардит
Возбудитель	*Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus,* коагулазонегативные стафилококки
Внутривенная АБТ	Более 10 дней всего и не менее 1 недели после операции на сердце
Лихорадка	Т <38,8 более 2 дней
Маркеры воспаления	СРБ <25% от максимального или <40 мг/л; Лейкоциты $<15*10^9$/л
ТТ ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ	Отсутствие признаков абсцедирования, нарастания клапанной регургитации, перикардита, миокардита
Отсутствие сопутствующей патологии	Программный диализ, инфаркт головного мозга, ХОБЛ, СД, инфекции других локализаций, требующих в/в введения АБТ. Сохранная функция ЖКТ (абсорбция)
Отсутствие осложнений	Неконтролируемая инфекция, СН, значимые нарушения ритма и проводимости, поражение головного мозга, эмболические осложнения, ОПП, абсцессы селезенки. Отсутствие показаний для оперативного лечения

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия; СРБ — С-реактивный белок, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография; ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СН — сердечная недостаточность; ОПП — острое повреждение почек.

Приложение А3/17. Возможные режимы пероральной антибактериальной терапии

Возбудитель	**АБТ [96, 400]**
Пенициллин- и метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* и *CoNS*	• #Амоксициллин** 1 г х 4р/д + #Фузидовая кислота 0,75 г х 2р/д (#рифампицин** 600 мг х 2р/д) • #Линезолид** 600 мг х 2р/д+ #Фузидовая кислота 0,75 г х 2р/д (#рифампицин** 600 мг х 2р/д)
Метициллин-чувствительные (пенициллиназопродуцирующие) *Staphylococcus aureus* и *CoNS*	• #Линезолид** 600 мг х 2р/д+ #Фузидовая кислота 0,75 г х 2р/д (#рифампицин** 600 мг х 2р/д)
Метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* и *CoNS*	• #Линезолид** 600 мг х 2р/д+ #Фузидовая кислота 0,75 г х 2р/д (#рифампицин** 600 мг х 2р/д)
Enterococcus faecalis	• #Амоксициллин** 1 г х 4р/д + #рифампицин**

	600 мг х 2р/д (#моксифлоксацин** 0,4г х 1 р/д) • #Линезолид** 600 мг х 2р/д + #рифампицин** 600 мг х 2р/д (#моксифлоксацин** 0,4г х 1 р/д)
Streptococcus spp. МПК пенициллина <1 мг/л	• #Амоксициллин** 1 г х 4р/д + #рифампицин** 600 мг х 2р/д (#моксифлоксацин** 0,4г х 1 р/д) • #Линезолид** 600 мг х 2р/д + #рифампицин** 600 мг х 2р/д (#моксифлоксацин** 0,4г х 1 р/д)
Streptococcus spp. МПК пенициллина >1 мг/л	• #Линезолид** 600 мг х 2р/д + #рифампицин** 600 мг х 2р/д • #Моксифлоксацин** 0,4г х 1 р/д+#рифампицин** 600 мг х 2р/д (#клиндамицин** 600 мг * 3 р/д)

Сокращения: *CoNS* — коагулазонегативные стафилококки; МПК — минимальная подавляющая концентрация

Приложение А3/18. Показания и время хирургического вмешательства при левостороннем ИЭ нативных и протезированных клапанов

Показания к хирургическому вмешательству	**Время**	**Класс[a]/ уровень[b] ЕОК**
1. Сердечная недостаточность		
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК*** с тяжелой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущим к рефрактерному отеку легких или кардиогенному шоку	Экстренно	IB
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК*** с тяжелой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки плохой гемодинамики	Неотложно	IB

2. Неконтролируемая инфекция		
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация, нарушение функции протеза, новая АВ-блокада)	Неотложно	IB
Инфекция, вызванная микромицетами или полирезистентными бактериальными возбудителями	Неотложно/ отложить	IC
Персистирующие положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов эмболических событий	Неотложно	IIaB
ИЭ ПК***, вызванный стафилококками или не-*HACEK* грамотрицательные бактериями	Неотложно/ отложить	IIaC
3. Профилактика эмболии		
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК*** с персистирующими вегетациями ≥10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Неотложно	IB
Аортальный или митральный ИЭ НК с вегетациями ≥10 мм и наличием других показаний для кардиохирургического лечения	Неотложно	I C
Аортальный или митральный ИЭ НК или ИЭ ПК*** и вегетациями ≥ 10 мм и без тяжелой дисфункции клапана или без клинических признаков эмболий и при низком хирургическом риске	Неотложно	IIbB

Примечание: экстренное хирургическое вмешательство — в течение 24 часов, неотложное — в течение нескольких дней, отложить — как минимум через 1–2 недели антибиотикотерапии, a — класс рекомендации, b — уровень доказательности

Сокращения: *HACEK — Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus, Haemophilus influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, Kingella denitrificans,* ИЭ НК — инфекционный эндокардит нативного клапана, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протеза клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.

Приложение А3/19. Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 6 месяцев у пациентов с инфекционным эндокардитом

Клинические данные	Возраст	Годы
	СД	(0 — нет; 1– есть)
	ИЭ в анамнезе	(0 — нет; 1– есть)
	ФП	(0 — нет; 1– есть)
Эхокардиографические данные	Вегетация >0 до ≤10 мм	(0 — нет; 1– есть)
	Вегетация >10 мм	(0 — нет; 1– есть)
Микробиологические данные	*S. aureus*	(0 — нет; 1– есть)
КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА [496]		
Время (Дни)	Эмболический риск	
1	0%	
2	0%	
3	0%	
4	0%	
5	0%	
6	0%	
7	0%	
10	0%	
11	1%	
12	1%	
13	1%	
14	1%	
18	1%	
19	1%	
23	1%	

28	1%
35	1%
47	1%
48	1%
180	1%

Примечание: при поступлении необходимо собрать следующие клинические, эхокардиографические и микробиологические данные у пациентов с ИЭ.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ИЭ — инфекционный эндокардит, ФП — фибрилляция предсердий

Приложение А3/20. Факторы, связанные с высокой частотой рецидива инфекционного эндокардита

- Неадекватное лечение антибактериальными препаратами системного действия (препарат, доза, длительность)
- Резистентные микроорганизмы, например, *Brucella spp., Legionella spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Mycobacterium spp., Bartonella spp., Coxiella Burnetii,* грибы
- Полимикробная инфекция у внутривенных наркоманов
- Эмпирическая антимикробная терапия по поводу ИЭ с отрицательной гемокультурой
- Перианнулярное распространение поражения
- ИЭ ПК***
- Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
- Резистентность к принятым антибактериальным режимам
- Положительное микробиологическое (культуральное) исследование с клапанов
- Сохранение лихорадки к семнадцатому дню после операции
- Программный диализ

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭ ПК*** — инфекционный эндокардит протеза клапана

Приложение А3/21. Предрасполагающие болезни сердца с наиболее высоким риском развития инфекционного эндокардита, которым следует проводить антибиотикопрофилактику перед вмешательствами высокого риска

Группы риска развития инфекционного эндокардита, которым может быть рассмотрена антибиотикопрофилактика	**Класс[a]/ уровень[b] ЕОК**

Пациенты с ранее перенесенным ИЭ	I B
Пациенты с хирургически имплантированными протезами клапанов и любыми материалами, используемыми для хирургического восстановления сердечного клапана.	I C
Пациенты с транскатетерным протезированием аортального и легочного клапанов	I C
Пациенты с транскатетерным восстановлением митрального и трехстворчатого клапанов	IIa C
Пациенты с нелеченными «синими» ВПС, а также пациентам, которым было проведено хирургическое вмешательство или транскатетерные процедуры с послеоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами.	I C
После хирургического лечения, при отсутствии остаточных дефектов или протезов клапанов антибиотикопрофилактика (только в течение первых 6 месяцев после операции).	I C
Пациенты с устройствами вспомогательного кровообращения	I C
Реципиенты трансплантата сердца	II b C
При остальных формах клапанных или других ВПС антибиотикопрофилактика не проводится	IIIC
Пациенты высокого риска, подвергающихся инвазивным диагностическим или терапевтическим вмешательствам на дыхательной, желудочно-кишечной, мочеполовой системах, коже или опорно-двигательном аппарате	IIb C

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ВПС — врожденный порок сердца, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств. [6]

Приложение А3/22. Неспецифические профилактические меры у пациентов высокого и умеренного риска развития инфекционного эндокардита

Эти меры должны быть применены к общей популяции и особенно усилены

у пациентов высокого риска инфекционного эндокардита:
Строгая кожная и зубная гигиена. Дважды в год санация ротовой полости у пациентов высокого риска и раз в год у остальных
Дезинфекция ран
Эрадикация или подавление хронического бактериального носительства: кожа, мочевыводящие пути
Антибактериальная терапия для лечения любого очага бактериальной инфекции
Запрет на бесконтрольный прием антибактериальных препаратов системного действия без назначения врача
Не осуществлять пирсинг и нанесение татуировок
Снизить использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур, когда возможно. Предпочтение периферических катетеров перед центральными и систематически менять периферический катетер через 3–4 дня. Строгое следование уходу за центральными и периферическими канюляционными устройствами

Приложение А3/23. Рекомендуемая профилактика перед стоматологическими вмешательствами высокого риска у пациентов высокого риска развития инфекционного эндокардита

Ситуация	**Антибактериальный препарат**	**Одна доза за 30–60 минут до вмешательства**
Пероральный прием	Амоксициллин**	2 г внутрь
Пероральный прием невозможен	Ампициллин**	2 г в/м или в/в
	Цефазолин** или #Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в
Пероральный прием — аллергия на бензилпенициллин** или ампициллин**	#Цефалексин**	2 г внутрь
	#Азитромицин** или #Кларитромицин**	500 мг внутрь
	#Доксициклин**	100 мг внутрь
Пероральный прием невозможен — аллергия на бензилпенициллин** или ампициллин**	Цефазолин** Или #Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в

[455]

Цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком после приема пенициллинов широкого спектра действия или ампициллина** ввиду перекрестной чувствительности.

Приложение А3/24.

Меры по профилактике локальных и системных инфекций перед сердечно-сосудистыми вмешательствами

Рекомендации	**Класс[a]/ уровень[b] ЕОК**
Преоперационный скрининг носового носительства *S. aureus* перед элективным кардиохирургическим вмешательством с целью лечения носителей	IA
Периоперационная антибиотикопрофилактика перед установкой ПЭКС*** или ИКД***	IA
Потенциальные источники бактериемии должны быть элиминированы за две недели до имплантации протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, исключая экстренные вмешательства	IIaC
Периоперационная профилактика у пациентов, подвергающихся хирургической или транскатетерной имплантации протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала	I B
Оптимальные предпроцедурные асептические мероприятия в месте имплантации для предотвращения инфицирования ВСУ***	I B
Стандартные хирургические меры асептики при установке и манипуляциях с катетерами в условиях отделения эндоваскулярной хирургии	I C
Перед проведением TAVI и других транскатетерных клапанных процедур возможность антибиотикопрофилактики местной инфекции, включая Enterococcus spp. и S. aureus.	IIa C
Систематическое локальное лечение без скрининга *S. aureus* не проводится	IIIC

Примечание: [a] — класс рекомендации, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ПЭКС*** — электроды постоянные для имплантируемых электрокардиостимуляторов, ИКД*** — имплантированный кардиовертер-

дефибриллятор, TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств.

Приложение А3/25.

Информационная карточка пациента

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Карточка пациента

Карточка пациента выдается пациентам (или опекунам) лечащим врачом.

ФИО пациента_____

нуждается в профилактике

ИНФЕКЦИОНОГО ЭНДОКАРДИТА

из-за наличия следующих предрасполагающих болезней сердца

Диагноз:_____

_____

ФИО врача:_____

Дата:_____

Вы получили эту карточку, потому что у вас высокий риск развития инфекционного эндокардита (ИЭ). Рекомендации по профилактике ИЭ, указанные в данной карточке пациента, основаны на действующих Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Данные рекомендации были разработаны экспертами профессиональных сообществ: Российского кардиологического общества, Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Всероссийским научно-практическим обществом эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

Данные рекомендации не изменят факта, что ваше предрасполагающее заболевание сердца увеличивает риск развития ИЭ. Если у вас появились симптомы — повышение температуры тела, не связанное с другими причинами — сразу обратитесь к лечащему врачу. При необходимости микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (в случае ИЭ) крайне важно, чтобы врач провел это исследование до начала приема антибактериальных препаратов.

Антибактериальная профилактика перед стоматологическими вмешательствами при высоком риске развития ИЭ необходима только у следующих групп пациентов:

- Протезированные сердечные клапаны, включая транскатетерную имплантацию и гомографты
- Использование искусственного материала для восстановления сердечных клапанов, такие как аннулопластика кольца и хорд

- Перенесенный ИЭ в анамнезе
- Врожденный порок сердца (ВПС) только в следующих случаях:

a. Любой тип «синего» ВПС

b. Любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещенный хирургически или чрескожно, до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация.

- Пациенты с трансплантированным сердцем

Профилактика ИЭ при стоматологических манипуляциях должна проводиться до выполнения только таких процедур, при которых может повреждаться ткань десен или периапикальная область зуба или при перфорации слизистой оболочки рта.

Антибактериальную профилактику НЕ следует проводить: при рутинных инъекциях анестетика, выполнение рентгенологического исследования, при использовании зубных протезов, ортодонтических пластинок, брекетов, небольших кровотечениях в результате травмы губ.

Режимы антибиотикопрофилактики ИЭ при стоматологических вмешательствах

Ситуация	**Антибактериальный препарат**	**Одна доза за 30–60 минут до вмешательства**
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин		
Пероральный прием	Амоксициллин**	2 г внутрь
Пероральный прием невозможен	Ампициллин**	2 г в/м или в/в
	Цефазолин** или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в
Есть аллергия на пенициллин или ампициллин		
Пероральный прием	Цефалексин**	2 г внутрь
	Азитромицин** или Кларитромицин**	500 мг внутрь
	Доксициклин**	100 мг внутрь
Пероральный прием невозможен	Цефазолин** Или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в

Примечание: *цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком после приема пенициллинов или*

*ампициллина** ввиду перекрестной чувствительности.*

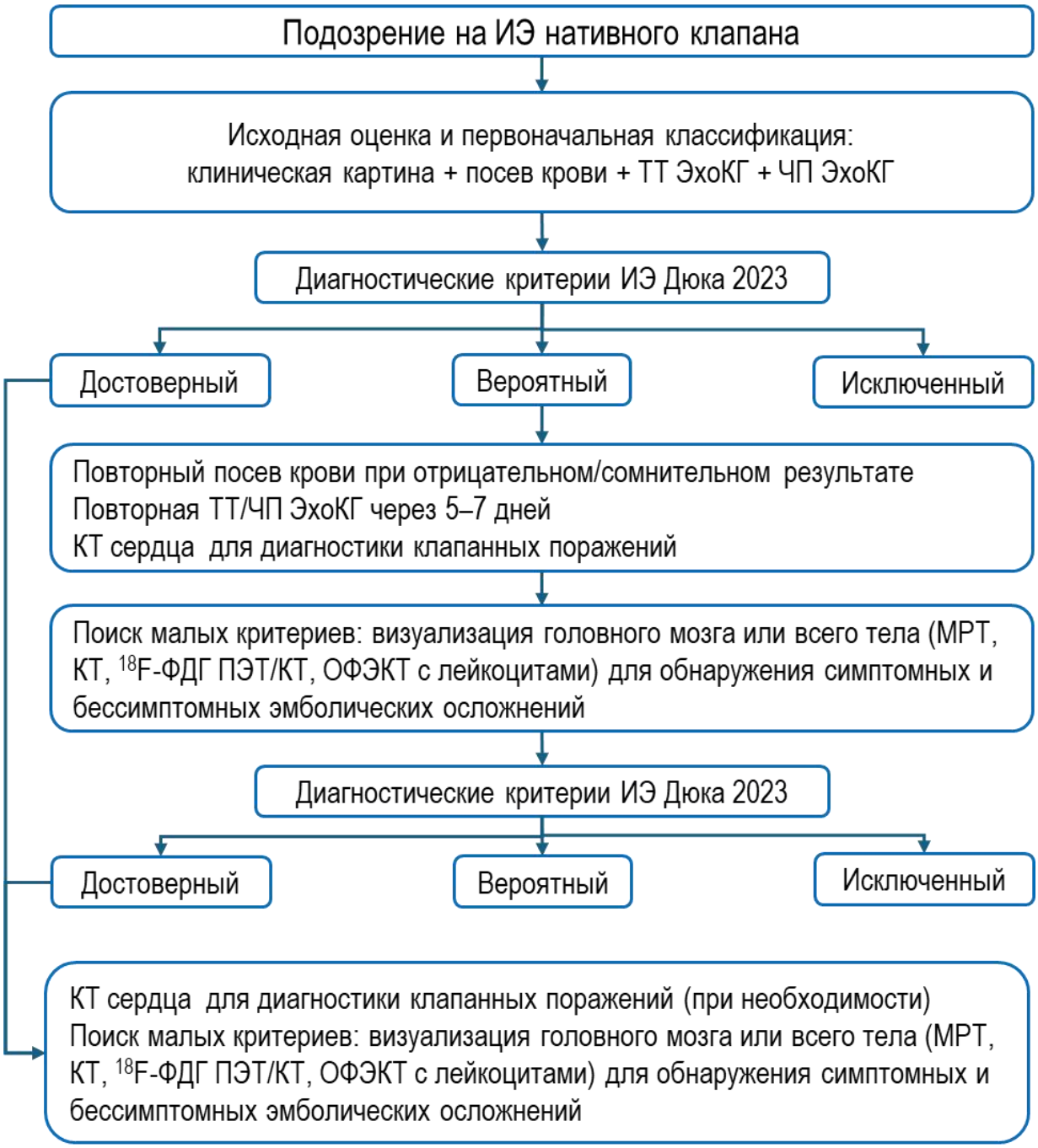
Вмешательства на респираторном тракте, желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе, кожные процедуры: нет доказательств в необходимости антибактериальной профилактики при проведении таких манипуляций как гастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия, естественные роды и другие. Антибиотикопрофилактика нужна только в случае выполнения манипуляций на инфированных тканях.

Важное значение имеет неспецифическая профилактика, показанная всем пациентам для предупреждения развития ИЭ:

- Строгая кожная и зубная гигиена. Дважды в год санация ротовой полости у пациентов высокого риска и раз в год у остальных
- Дезинфекция ран
- Эрадикация или подавление хронического бактериального носительства: кожа, мочевыводящие пути
- Антибактериальная терапия для лечения любого очага бактериальной инфекции
- Запрет на бесконтрольный прием антибактериальных препаратов без назначения врача
- Не осуществлять пирсинг и нанесение татуировок
- Снизить использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур, когда возможно. Предпочтение периферических катетеров перед центральными и систематически менять периферический катетер через 3–4 дня. Строгое следование уходу за центральными и периферическими канюляционными устройствами

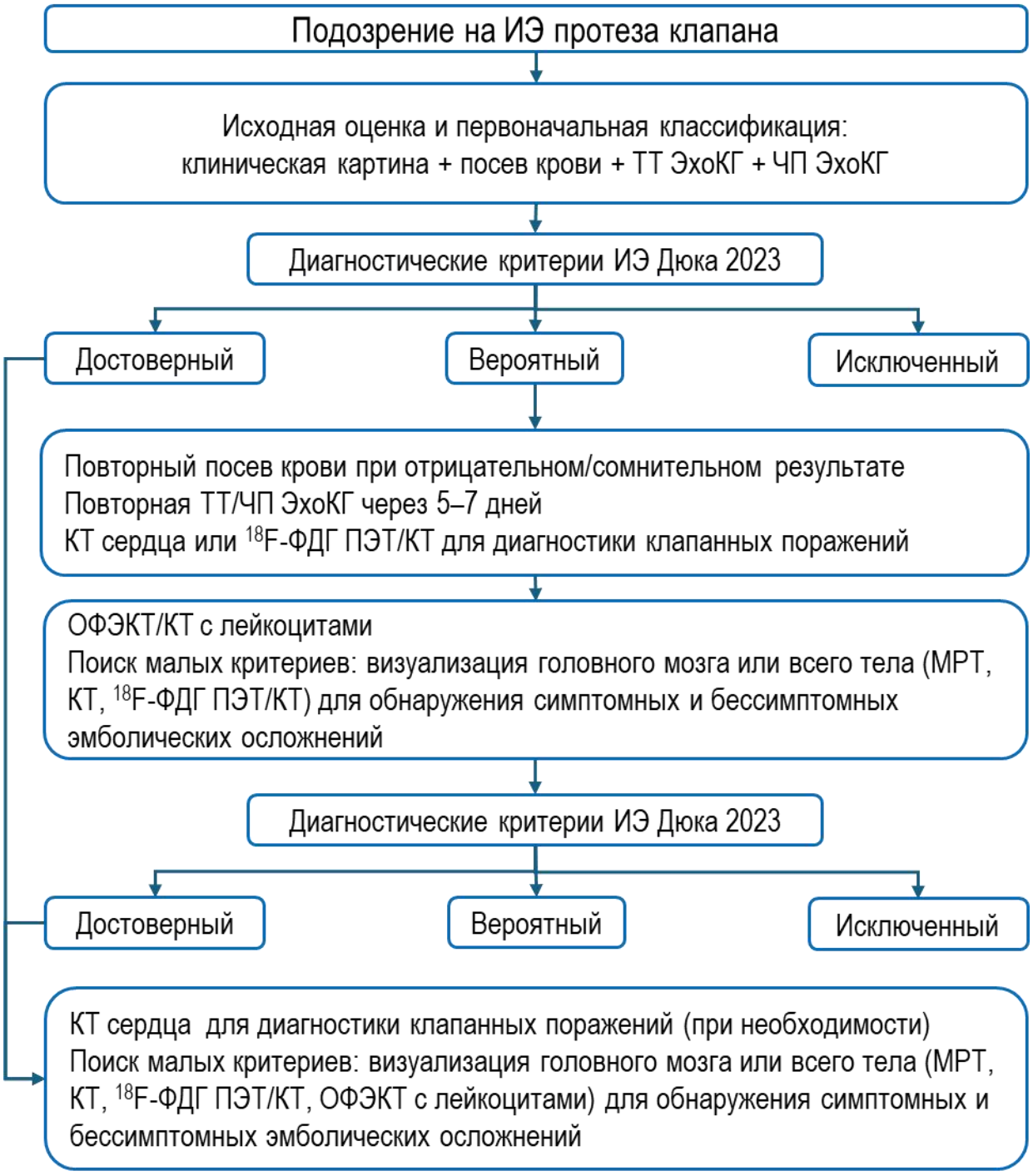
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита нативного клапана



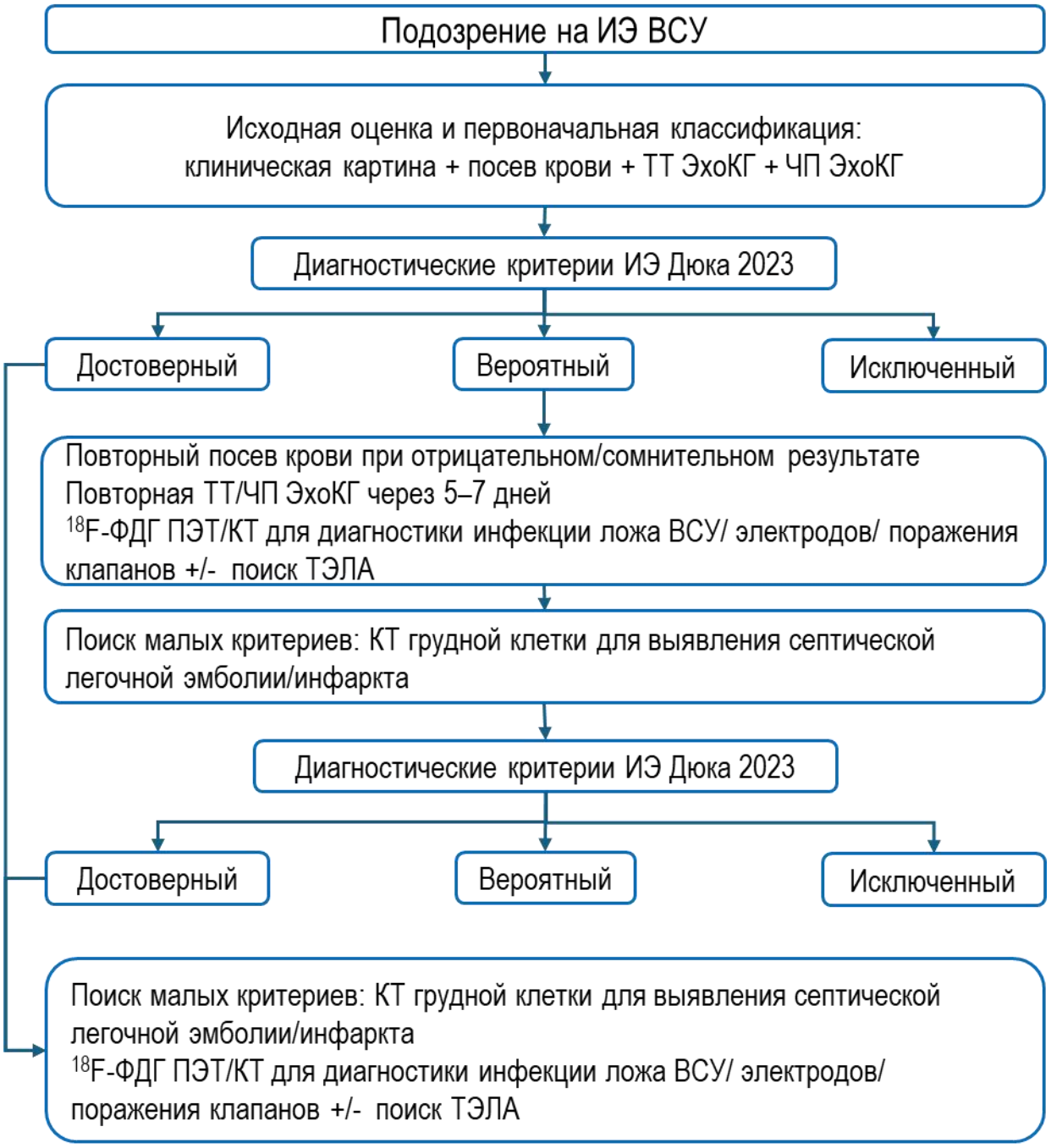
Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ТТ ЭхоКГ – трансторакальная экхаокардиография, ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, 18F-ФДГ — флудезоксиглюкоза [18F], ПЭТ/КТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ВСУ*** – внутрисердечное устройство, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Приложение Б2. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита протеза клапана



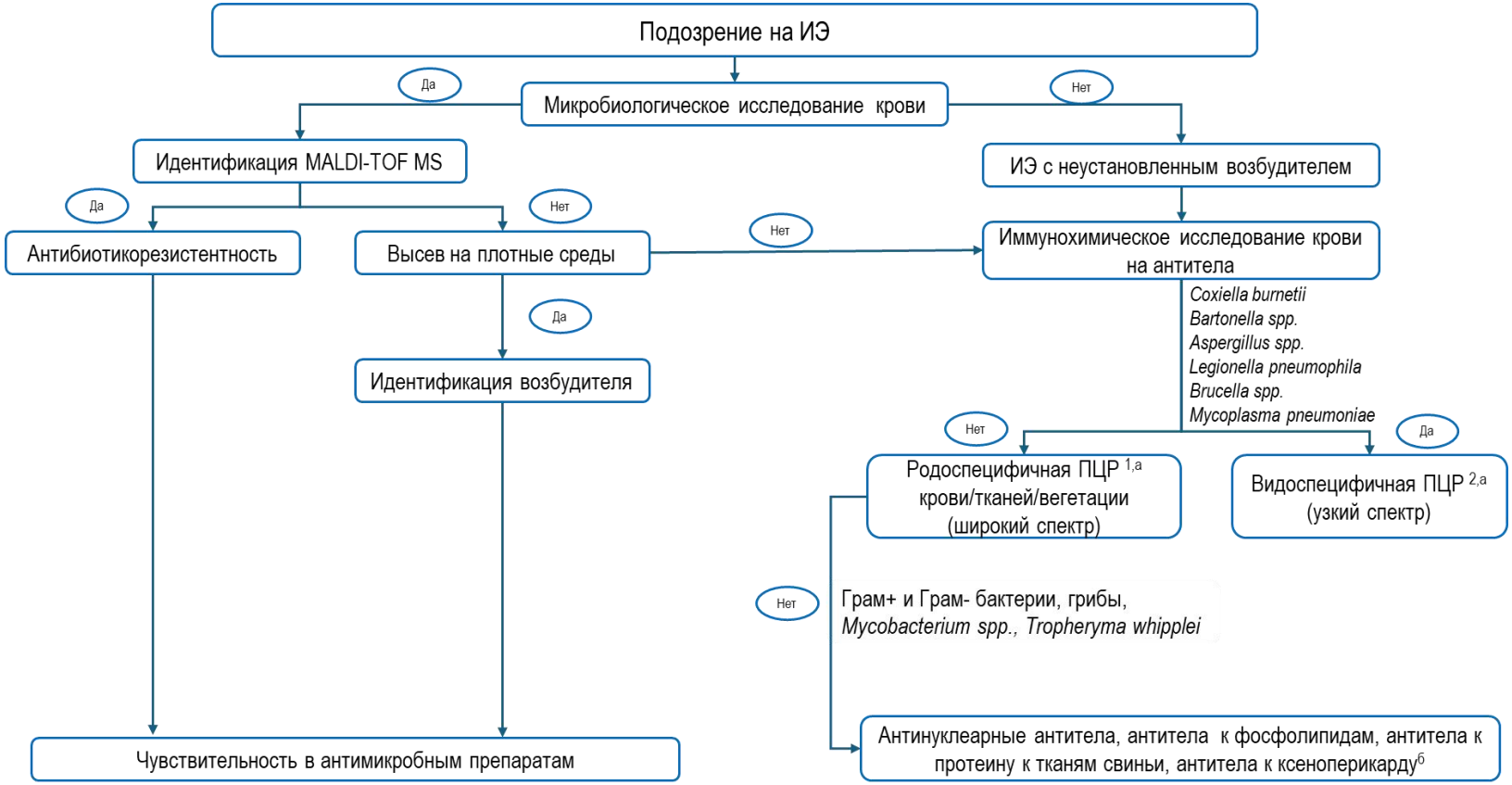
Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ТТ ЭхоКГ – трансторакальная экхаокардиография, ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, ^{18}F-ФДГ — флуодезоксиглюкоза [18F], ПЭТ/КТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ВСУ*** – внутрисердечное устройство, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Приложение Б3. Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита внутрисердечного устройства



Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ТТ ЭхоКГ – трансторакальная экхаокардиография, ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, ^{18}F-ФДГ — флудезоксиглюкоза [18F], ПЭТ/КТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ВСУ*** – внутрисердечное устройство, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Приложение Б4. Алгоритм лабораторной диагностики ИЭ

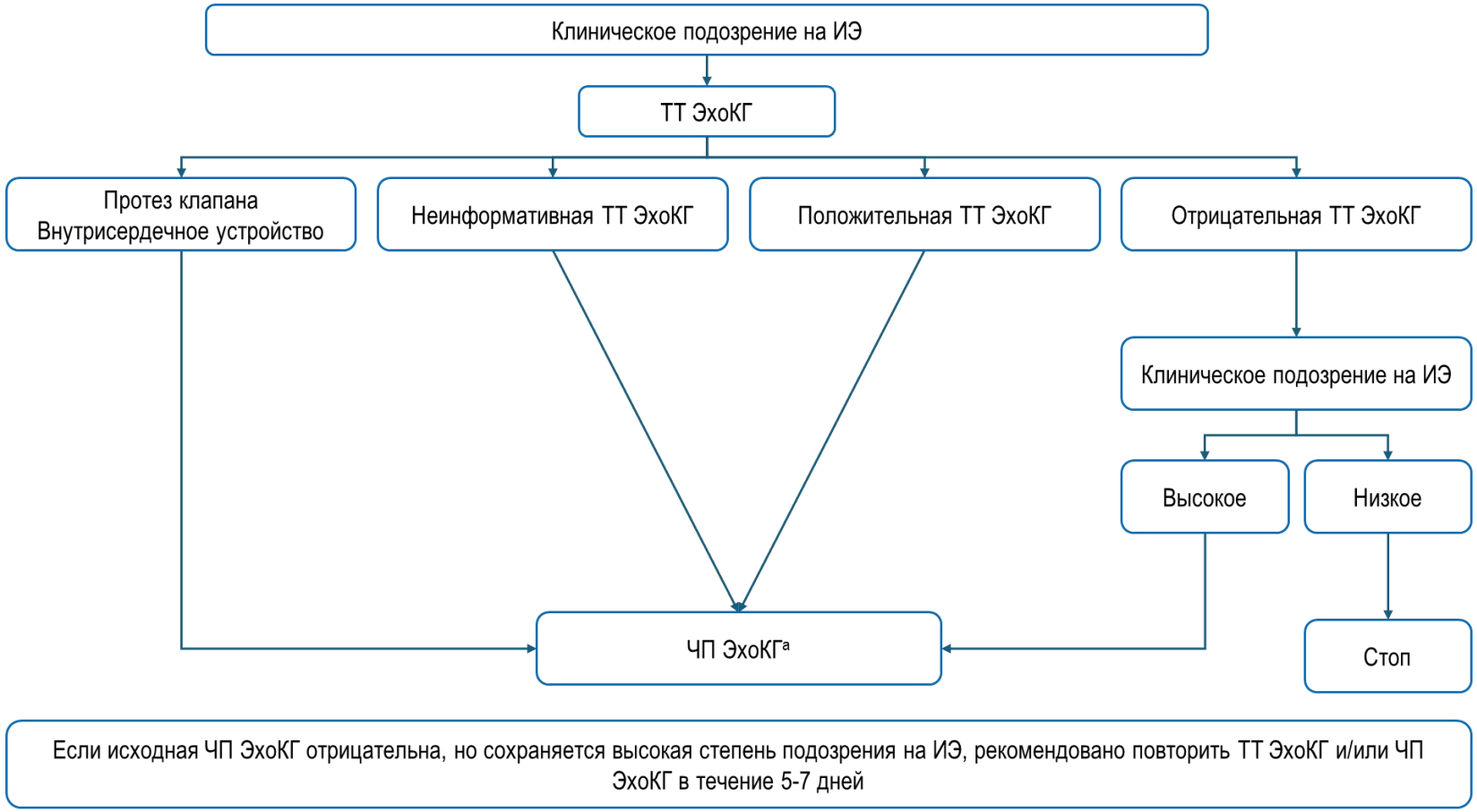


Примечание: 1 — ПЦР исследование на большую группу возможных возбудителей (в случае, если нет предположения о возможном возбудителе при ИЭ с отрицательной культурой крови). 2 — Специфическая ПЦР, направленная на выявление определенного возбудителя (в основном для выявления трудно/некультивируемых возбудителей, таких как C. burnetii, Bartonella spp., T. whipplei, C. acnes и M. hominis)

а — опытная микробиологическая лаборатория, б — иммунологическая лаборатория

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

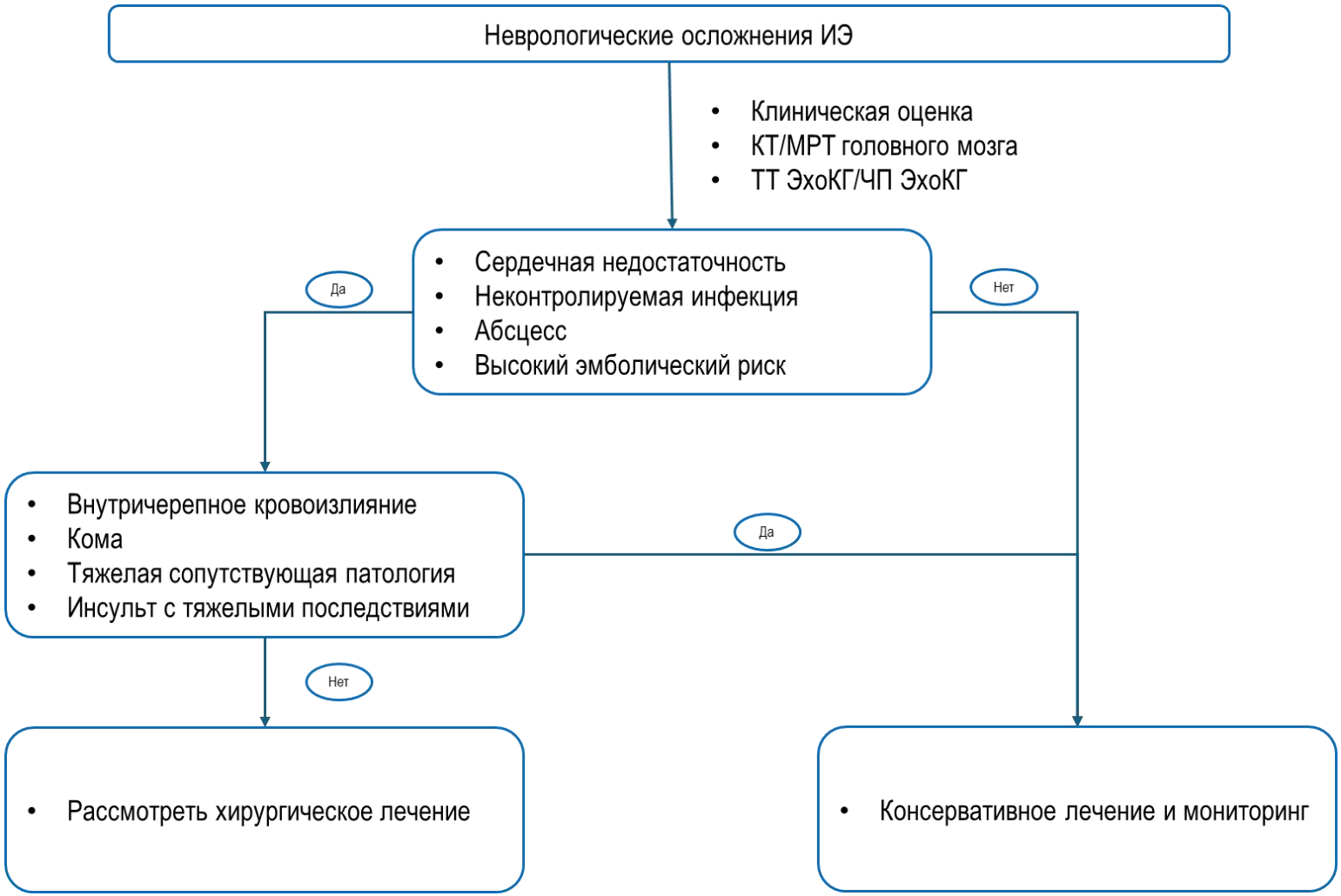
Приложение Б5. Алгоритм и показания к проведению эхокардиографического исследования при подозрении на инфекционный эндокардит



Примечание: а — ЧП ЭхоКГ не обязательна при изолированном правостороннем ИЭ НК при хорошем качестве ТТ ЭхоКГ и однозначных ЭхоКГ данных.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование

Приложение Б6. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическим осложнениями



Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование.

Приложение Б7. Терапевтические стратегии для инфекции ложа ВСУ* или системной инфекции, ассоциированной с ВСУ***

Примечания: ВСУ*** — внутрисердечное устройство, АБТ — антибактериальная терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование

* См. текст рекомендаций, АБТ подбирается в зависимости от возбудителя. АБТ должна быть не менее 4–6 недель для ИЭ (4 недели для ИЭ нативного клапана, 6 недель ИЭ протеза клапана или для ИЭ, вызванного Staphylococcus spp.). Если имеются вегетации на электродах ВСУ***, но при этом отсутствуют вегетации на эндокарде, то АБТ рекомендована на 4 недели для Staphylococcus aureus и на 2 недели для других возбудителей.

** Обычно с контралатеральной стороны; может быть рассмотрен подкожный ВСУ***

Приложение Б8. Реабилитация

Правильный выбор интенсивности нагрузки — ключевой вопрос физической реабилитации кардиологических больных [486]. Из соображений безопасности лицам с ССЗ следует рекомендовать средний или низкий уровень интенсивности [487] с учетом их функционального состояния (Таблица Б.8.1).

В качестве целевых следует рассматривать рекомендации Всемирной организацией здравоохранения здоровым взрослым (>18 лет) и пациентам со стабильным течением хронических заболеваний [487]:

1) занятия динамической (ритмической) активностью средней интенсивности, направленные на тренировку кардиореспираторной выносливости: регулярные (≥5 раз в неделю), 150–300 минут в неделю;

2) для развития тренирующего эффекта динамических нагрузок продолжительность их выполнения (1 занятия) должна быть не менее 10 минут;

3) упражнения, препятствующие потере мышечной массы и направленные на укрепление мышечной силы, в которых задействованы крупные группы мышц, ≥2 дней в неделю;

4) для лиц ≥ 65 лет — упражнения, способствующие сохранению гибкости, равновесия, уменьшающие риск падений и обеспечивающие безопасность других видов физической активности ≥3 дней в неделю.

Все тренировки проводятся на аэробном уровне — на уровне аэробного энергообеспечения мышечной нагрузки (Таблица 2).

Функциональное состояние пациентов, критерии низко-среднеинтенсивной нагрузки и режим тренировок могут быть определены с помощью таблиц 1–3. В таблице 2 интенсивность нагрузки определяется или в абсолютном выражении (в МЕТ), или в относительном — как процент от соответствующего тестового параметра конкретного человека. Среднеинтенсивной нагрузке соответствует 55–69% от максимальной ЧСС для конкретного пациента, 40–59% от резерва ЧСС (ЧСС максимальная — ЧСС покоя) или пикового потребления кислорода (VO_2пик); в абсолютном выражении — 4-6 МЕТ для лиц среднего возраста (40 — 64 лет), 3,2–4,7 МЕТ — для лиц 65–79 лет, 2,0-2,9 МЕТ — ≥80 лет [488].

Таблица Б8.1. Критерии оценки функционального состояния больного

показатели	Класс функционального состояния			
	I	II	III	IV
ПМ, Ватт	≥120	90	60	30
МЕТ	7-16	4-6	2-3	≤ 2
МПК, мл/(кг*мин)	>21	14–21	7–14	<7
ТШХ (м/6 мин)	426-550	301–425	151–300	<150

Примечания. 1 МЕТ = 3.5 мл О2 на 1 кг массы тела в 1 минуту. ПМ — пороговая мощность. МЕТ — метаболический эквивалент. МПК — максимальное потребление кислорода, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой

Таблица Б8.2. Критерии ранжирования интенсивности физической нагрузки [489]

Интенсивность	МЕТ	VO_2пик (%)	Резерв ЧСС (%)	ЧССмакс (%)	Шкала Borg /20)	«Зона» тренировки
Низкоинтенсивная («легкая»)	2–3,9	28–39	30–39	45–54	10–11	Аэробная
Среднеинтенсивная («умеренная»)	4–5,9	40–59	40–59	55–69	12–13	Аэробная
Высокоинтенсивная («тяжелая»)	6–7,9	60–79	60–84	70–89	14–16	аэробная, лактатный порог, анаэробная
Крайне высоко-интенсивная («очень тяжелая»)	8-10	>80	>84	>89	17–19	аэробная, лактатный порог анаэробная

Таблица Б8.3. Выбор режима тренировок в зависимости от исходной толерантности к физической нагрузке

Исходная толерантность к	Периодичность занятий	Длительность 1 занятия

физической нагрузке		
Низкая, <3 МЕТ	ежедневно, 3 или более занятий в день	5–15 мин
Средняя, 3–5 МЕТ	1–2 занятия в день	15–30 мин
Высокая, >5 МЕТ	3–5 занятий в неделю	30–60 мин

При невозможности проведения функционального тестирования с целью определения параметров физической тренировки интенсивность физической нагрузки может быть установлена косвенными методами (перечислены ниже).

1) Вычисление целевой ЧСС с использованием формул, например формулы резерва ЧСС. Резерв ЧСС = 220 — возраст — ЧСС покоя [490].

Целевая ЧСС (для физической тренировки) = резерв ЧСС × ИТ +ЧСС покоя, где ИТ — интенсивность тренировки/физической нагрузки (см. табл. 2).

Обобщенная формула вычисления целевой ЧСС методом Карвонен (Karvonen):

ЧСС целевая = (220 — возраст — ЧСС покоя) × ИТ + ЧСС покоя

Например, пациенту 60 лет с ЧСС покоя 65 уд/мин, который раньше вел малоподвижный образ жизни, только начинающему физические тренировки после выписки из стационара, может быть рекомендована минимальная интенсивность нагрузки — 40% от резерва ЧСС (Табл. Б6. 2); его целевая ЧСС, которую не следует превышать в процессе выполнения физической нагрузки, составит 103 уд/мин.: (220 – 60 – 65) × 0,40 +65 = 103 (уд/мин).

2) Использование данных об энергозатратности разных видов физической активности; соответствующая информация может быть получена из Справочника по физической активности [491], который доступен в Интернете и может быть скачан в виде pdf файла. Так, к низкоинтенсивной нагрузке относятся мытье посуды, глаженье, приготовление пищи, работа сидя за столом (чтение, письмо, работа за компьютером, рисование, настольные игры), чтение вслух, медленная ходьба; к среднеинтенсивной — ускоренная ходьба, уборка квартиры (подметание и мытье пола, чистка ковра, работа пылесосом и т.д.), бальные танцы, езда на велосипеде со скоростью < 20 км/ч, тренировка на велоэргометре с сопротивлением 50–90 Ватт, несоревновательные занятия спортом — катание на роликах, коньках, лыжах, плаванье, настольный теннис, волейбол, бадминтон, рыбная ловля).

3) «Разговорный тест» — возможность поддерживать разговор в процессе выполнения нагрузки: низкоинтенсивная нагрузка не нарушает способности

поддерживать разговор, петь; среднеинтенсивная нагрузка приводит к возникновению легкой одышки, сохраняется способность поддерживать разговор короткими предложениями, пение невозможно; при (высоко)интенсивной нагрузке беседа и пение невозможны, сохраняется способность произносить отдельные слова или словосочетания с паузами на вдох.

4) Самооценка пациентом интенсивности усилия, прилагаемого к выполнению нагрузки — описательно (легкая, умеренная, тяжелая) или с использованием, например, шкалы Борга (10–11 баллов — низко-, 12–13 — средне-, 14–16 — высокоинтенсивная).

Рекомендуемые показатели общего объема нагрузки рассчитаны на 1-недельный период: 1000–1500 ккал/нед., или 500-1000 МЕТ-мин/нед., или 150–300 минут среднеинтенсивной динамической нагрузки в неделю [487, 492].

ОО (МЕТ-мин/нед.) = И (МЕТ) × Д (мин), где

ОО — общий объем (доза физической активности), И — интенсивность физического упражнения в МЕТ, Д — длительность (время) активности.

Зная целевую дозу физической нагрузки (500–1000 МЕТ-мин/нед.) и определив индивидуальную интенсивность упражнения (например, ходьба в среднем темпе — приблизительно 4 МЕТ), можно вычислить время, необходимое конкретному пациенту для достижения целевого уровня физической активности.

Индивидуальная «энергетическая стоимость» планируемой к назначению физической активности с учетом веса пациента (имеет преимущество при выполнении нагрузок в вертикальном положении, например, ходьбы) может быть определена исходя из того, что 1 МЕТ приблизительно эквивалентна 1 ккал на 1 кг веса в час [492].

Э (ккал) = И (METs) × В (кг) × Д (час), где

Э — энергетическая затратность физической активности (ккал), И — интенсивность физической нагрузки (МЕТ), В — вес человека (кг), Д — длительность выполнения физической нагрузки.

Приложение В. Информация для пациента.

Не предусмотрено

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не предусмотрено.

Утверждено: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Утверждено: Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу»

Утверждено: Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация ревматологов России»

Утверждено: Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России»

Утверждено: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация гинекологов-эндокринологов»

Утверждено: Общероссийская Общественная Организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»

Клинические рекомендации

Остеопороз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M81.0, M81.1, M81.2, M81.3, M81.4, M81.5, M81.8 M81.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**
- **Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу»**
- **Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация ревматологов России»**
- **Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России»**
- **Межрегиональная общественная организация «Ассоциация гинекологов-эндокринологов»**
- **Общероссийская Общественная Организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»**

Оглавление

Оглавление 2

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 9

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13

2.1 Жалобы и анамнез 13

2.3 Лабораторные диагностические исследования 16

2.4 Инструментальные диагностические исследования 20

2.5 Иные диагностические исследования 32

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов 37

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 33

3.1 Консервативное лечение 35

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 49

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 49

6. Организация оказания медицинской помощи 51

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 58

Критерии оценки качества медицинской помощи 60

Список литературы 62

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 105

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 109

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 111

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 33

Приложение В. Информация для пациента 132

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 132

Список сокращений

БФ – бифосфонаты

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКО – глюкокортикоидный остеопороз

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ККТ – количественная компьютерная томография

КТ – компьютерная томография

КЭЭ – конъюгированные эквинные эстрогены

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОР – относительный риск

ПТГ – паратиреоидный гормон

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СППП – служба профилактики повторных переломов

ТКИ (TBS) – трабекулярный костный индекс (trabecular bone score)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

BMC – костный минеральный компонент

BUA – широкополосное ослабление ультразвука

CTX – С-концевой телопептид коллагена 1 типа

DXA – двухэнергетическая рентгенденситометрия

FRAX – алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов

ISCD – международное общество по клинической денситометрии

P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа

QUS – количественная ультразвуковая денситометрия

RANKL – рецептор лиганда ядерного фактора капа-бета

SD – стандартное отклонение

SOS – скорость ультразвука

WHI – The Woman's Health Initiative (наименование исследования)

Термины и определения

Вторичный остеопороз – это остеопороз, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе, эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств [1–3].

Минимальная травма – падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма [4].

Патологический или низкотравматический (низкоэнергетический), или остеопоротический перелом – перелом, произошедший при минимальной травме, в подавляющем большинстве случаев вследствие остеопороза. Термин **патологический перелом** также используется для описания перелома вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, перелом вследствие болезни Педжета и т.д. Перелом вследствие остеопороза можно отнести к патологическому перелому, и этот термин используется в

МКБ 10 и 11 пересмотров, поэтому далее для унификации будет использоваться термин «патологический перелом» [5].

Первичный остеопороз – это остеопороз, который развивается как самостоятельное заболевание [1, 2].

Тяжелый остеопороз – это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе патологическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедренной кости или множественными переломами независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеноденситометрии.

Остеопороз, осложненный патологическим переломом – это остеопороз, осложненный патологическим переломом любой локализации (за исключением тех переломов, которые входят в понятие тяжелого остеопороза), исключая переломы фаланг пальцев и костей черепа, которые не являются следствием остеопороза [3].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [5, 6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [1–3]. Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20–30 годам. После достижения пика до 35–40 лет костная масса остается практически неизменной, затем начинает постепенно уменьшаться. У женщин темпы снижения МПК значительно выше, чем у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов в периоды пери- и постменопаузы.

Костная ткань находится в состоянии постоянного изменения. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят МПК, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы. Однако дефицит эстрогенов не является единственной причиной потери МПК, как считали раньше. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. В целом, все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению костной массы, нарушению внутренней микроархитектоники, снижению МПК и, как следствие, переломами при минимальной травме [2]. Так, патологические переломы на фоне остеопороза могут возникать при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44%, соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [7]. В целом, остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [8]. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [2, 3].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводя к большим материальным затратам в области здравоохранения и обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность.

Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости и переломы тел позвонков, но также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т.д.) [9]. Одномоментное эпидемиологическое исследование среди городского населения России показало, что 24% женщин и 13% мужчин в возрасте

50 лет и старше ранее уже имели по крайней мере один патологический перелом, при этом наиболее распространены переломы тел позвонков [10]. Распространенность патологических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин [8]. Частота перелома шейки бедренной кости, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 16 городах России (общая численность населения в возрасте 50 лет и старше составила 1 749 274 человек) в 1992–1997 гг., составила 100,9/100 000 населения, при этом достоверно чаще переломы бедра зафиксированы среди женщин (115,5/100000) по сравнению с мужчинами (77,0/100000), p <0,0001 [7]. Частота переломов была наиболее низкой у лиц обоего пола в возрасте 50–54 года и увеличивалась плавно до возраста 65 лет, а затем отмечен экспоненциальный рост частоты переломов, особенно выраженный у женщин. За пятилетний период регистрации переломов отмечалось увеличение частоты переломов бедренной кости как у женщин, так и мужчин [7]. Аналогичное исследование проведено через 11 лет (2008–2009 гг.) в четырех городах России, которое показало, что частота переломов проксимального отдела бедренной кости уже составляет 239 случаев на 100 000 населения (276 и 175 случаев у женщин и мужчин, соответственно). При этом у мужчин в возрасте 50–64 года частота переломов была в 2 раза выше, чем у женщин, а в возрасте 75 лет и старше наблюдалась диаметрально противоположная тенденция [10].

Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [9]. Особенно высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома, которая на 5–20% выше по сравнению с этим показателем у лиц того же возраста без переломов, а в некоторых городах России летальность в 8 раз превышала общегородские показатели смертности у лиц того же возраста [11]. У пациентов, перенесших патологические переломы, достоверно снижается качество жизни, которое лишь частично восстанавливается в среднем через 12–24 месяца в зависимости от локализации перелома [11]. Так, среди лиц, выживших после перелома бедренной кости, каждый третий утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постоянном уходе. Восстановление качества жизни у выживших пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедренной кости, происходит в среднем через 2 года и зависит от того, было ли проведено оперативное лечение.

Перелом дистального отдела предплечья – один из наиболее распространенных переломов при падении с высоты собственного роста. По данным эпидемиологического исследования в России частота его составляла 426/100000 населения, превышая частоту

перелома бедренной кости в 3–7 раз у мужчин, в 4–8 раз у женщин и достоверно превалируя у женщин. При этом за пятилетний период отмечалось достоверное увеличение частоты переломов любой локализации, особенно у пациентов, которые уже перенесли перелом [7].

Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляла 61151 рублей (2016 год), при этом наиболее дорогостоящим является лечение пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, а наименее затратным – при переломе дистального отдела предплечья [12]. С учетом эпидемиологических данных о частоте патологических переломов пересчет на население России в возрасте 50 лет и старше показал, что только прямые медицинские затраты на лечение патологических переломов пяти основных локализаций за один год могут достигать около 25 млрд. рублей, при этом затраты на лечение пациентов с переломами тел позвонков, которые в популяции встречаются примерно у 10% населения в возрасте 50 лет и старше, почти в два раза превышают стоимость лечения пациентов с переломом бедренной кости в масштабах страны [12].

Сравнительное исследование социальных и экономических последствий перелома шейки бедренной кости и инфаркта миокарда показало, что при одинаковых затратах на лечение этих двух заболеваний пациенты с переломом имеют существенно более низкое качество жизни, обусловленное, в первую очередь, отсутствием оперативного лечения или плохой реабилитацией, и, как следствие, хроническим болевым синдромом и двигательными нарушениями [13].

С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев патологических переломов. Так, например, к 2035 году у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [14].

Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений – переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности и способности к самообслуживанию определяют важность данной проблемы для здравоохранения Российской Федерации.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

M81.0 Постменопаузный остеопороз.

M81.1 Остеопороз после удаления яичников

M81.2 Остеопороз, вызванный обездвиженностью

M81.3 Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания

M81.4 Лекарственный остеопороз

M81.5 Идиопатический остеопороз

M81.8 Другие остеопорозы

M81.9 Остеопороз неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание без выявленной другой причины снижения прочности скелета, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет [1–3, 15]. К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы, мужчин до 50 лет и ювенильный остеопороз, который диагностируется у детей (до 18 лет). Идиопатические и ювенильные формы первичного остеопороза крайне редки.

Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств, то есть имеется конкретная причина, приводящая к остеопорозу (Таблица 1). В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин [15].

Таблица 1. Состояния, заболевания и препараты, способные приводить к развитию вторичного остеопороза [1, 2, 15]

Факторы образа жизни
Избыток витамина А
Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела
Нарушения питания: • низкое потребление кальция • дефицит витамина D • переизбыток соли в рационе
Генетические заболевания
Муковисцидоз
Синдром Элерса-Данло
Болезнь Гоше
Болезни накопления гликогена
Гемохроматоз
Гомоцистинурия
Гипофосфатазия*
Синдром Марфана
Болезнь «стальных волос» (болезнь Менкеса) – нарушение транспорта меди
Несовершенный остеогенез*
Семейная дизавтономия (синдром Рейли-Дея)

Порфирия
Гипогонадные состояния
Нечувствительность к андрогенам
Нервная анорексия
Аменорея атлетов
Гиперпролактинемия
Пангипопитуитаризм
Преждевременная менопауза (<40 лет)
Синдромы Тернера и Клайнфельтера
Эндокринные нарушения
Акромегалия
Эндогенный гиперкортицизм
Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа
Гиперпаратиреоз*
Тиреотоксикоз
Желудочно-кишечные нарушения
Целиакия
Желудочный шунт
Хирургические вмешательства на ЖКТ
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК))
Мальабсорбция
Панкреатит
Первичный билиарный цирроз
Гематологические нарушения
Гемофилия
Лейкемия и лимфомы
Моноклональные гаммапатии
Множественная миелома
Серповидноклеточная анемия
Системный мастоцитоз
Талассемия
Ревматологические и аутоиммунные заболевания
Анкилозирующий спондилит
Другие ревматические и аутоиммунные заболевания
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Неврологические и костно-мышечные факторы риска
Эпилепсия
Множественный склероз
Мышечная дистрофия
Болезнь Паркинсона
Повреждение спинного мозга
Инсульт
Другие состояния и заболевания
СПИД/ВИЧ-инфекция
Хроническая обструктивная болезнь легких
Амилоидоз
Хронический метаболический ацидоз

Застойная сердечная недостаточность
Иммобилизация
Алкоголизм
Терминальная почечная недостаточность
Гиперкальциурия
Идиопатический сколиоз
Посттрансплантационная костная болезнь
Саркоидоз
Лекарственные средства
Алюминий (в составе антацидов)
Антитромботические средства (гепарин натрия**)
Противоэпилептические препараты
Противоопухолевые препараты - Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона
Барбитураты
Противоопухолевые гормональные препараты - ингибиторы ароматазы
Медроксипрогестерон** (пременопаузальная контрацепция)
Глюкокортикоиды (≥5 мг/сут преднизолона** или эквивалентной дозы в течение ≥3 месяца)
Лития карбонат, циклоспорин** и такролимус**
Метотрексат**
Парентеральное питание
Ингибиторы протонного насоса
Антидепрессанты
Пиоглитазон и росиглитазон
Гормоны щитовидной железы (супрессивные дозы, длительно)

**Несовершенный остеогенез, гиперпаратиреоз, гипофосфатазия относятся к метаболическим заболеваниям с преимущественным поражением скелета и поэтому они могут рассматриваться как самостоятельные заболевания.*

Возможно развитие смешанного характера остеопороза. Например, при приеме глюкокортикоидов у женщин в постменопаузе вследствие серьезного соматического заболевания, которое само по себе может приводить к развитию вторичного остеопороза. В данном случае очень сложно выделить первопричину снижения прочности костей.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз до развития патологического перелома не имеет клинических проявлений. В отличие от остеопороза, патологический перелом в остром периоде часто имеет яркую клиническую картину. Перелом сопряжен с болью, нарушением функции, и диагностируется рентгенологически врачом-травматологом-ортопедом, который в зависимости от характера предшествующей травмы может заподозрить остеопороз.

Отдельного внимания заслуживают клинические проявления патологических переломов тел позвонков, которые длительно могут оставаться не диагностированными. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости

в спине, снижением роста, а также в случае развития множественных компрессионных деформаций целым рядом клинических проявлений, представленных на Рисунке 1.

Рисунок 1. Клинические проявления множественных компрессионных деформаций тел позвонков

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза остеопороз:

1) Наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии (DXA) или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).*

2) Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов (результат оценки FRAX соответствует Российскому порогу вмешательства и/или превышает его) независимо от показателя рентгеноденситометрии (DXA).

3) Снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4), измеренной рентгеноденситометрией (DXA), у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

* при выявлении патологического перелома кодируется как M80.0

2.1 Жалобы и анамнез

До развития патологического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений. В связи с этим, на этапе сбора жалоб и анамнеза, в первую очередь, необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX (fracture risk assessment tool).

- Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов **рекомендуется** с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [14, 16–23].

  Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии:

Ввиду высокой распространенности остеопороза и патологических переломов в старших возрастных группах [1–3], тяжелых инвалидизирующих последствий и высоких затрат на лечение и реабилитацию [8–12], оправдано проведение скрининга для выявления пациентов с высоким риском переломов среди лиц старше 50 лет. Эффективность алгоритма FRAX подтверждена рандомизированным контролируемым исследованием, показавшим снижение частоты переломов бедра при активном скрининге по сравнению с традиционным наблюдением [16].

Факторы риска для основных патологических переломов и для перелома бедренной кости, включенные в алгоритм FRAX, были выявлены по результатам 12 проспективных когортных исследований во многих географических регионах с использованием первичных баз данных [5, 24]. Каждый включенный в алгоритм FRAX фактор риска повышает вероятность переломов независимо от МПК, но может быть совмещен с измерением МПК у индивидуального пациента [3, 5, 24]. Ключевые факторы сведены в Приложении Г1.

В настоящее время нет рандомизированного исследования использования инструмента скрининга у мужчин. Однако риск переломов, как и лечение остеопороза у мужчин, определяется также, как и у женщин, на основании исследований, подтверждающих эффективность по суррогатному критерию. Валидизация алгоритма у мужчин подтверждена в крупных проспективных когортных исследованиях (CaMos [20], Манитоба [21], Великобритания [18], Норвегия [19]), где предсказанные и фактические показатели переломов оказались сопоставимы. При калибровке FRAX учитываются данные по переломам и смертности у обоих полов, что обеспечивает универсальность алгоритма. В России предложено использовать фиксированную точку вмешательства

для мужчин [25], однако данные для такого подхода ограничены и уступают по доказательной силе крупным наблюдательным исследованиям.

В ходе опроса с использованием алгоритма FRAX, наряду с другими факторами риска, врач уточняет наличие перелома в анамнезе. При положительном ответе на этот вопрос необходимо уточнить локализацию перелома и характер травмы [5].

- При наличии патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе **рекомендуется** устанавливать диагноз остеопороз (код МКБ М80) и назначать, в соответствии с КР Патологические переломы, осложняющие остеопороз, лечение независимо от результатов рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета) [5, 26–37].

  Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При выявлении патологического перелома кодируется как М80, диагностика и лечения проводятся в соответствии с КР Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Патологический перелом является ключевым осложнением остеопороза, который объединяет снижение костной массы и нарушение микроархитектоники, в то время как рентгеноденситометрия отражает только снижение МПК и является одним из факторов риска переломов. Независимо от МПК, возраста и других клинических факторов риска, рентгенологически подтвержденные переломы тел позвонков (даже если они совершенно бессимптомны), переломы бедренной кости и других крупных костей скелета являются признаком изменения структуры и снижения прочности кости и значимым предиктором новых переломов тел позвонков и других костей скелета [3, 8, 26–28], поэтому наличие перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза «остеопороз» и назначения лечения в международных клинических рекомендациях по остеопорозу [2, 3, 5]. Назначение препаратов для лечения остеопороза во многих исследованиях было основано на факте перелома. Многие исследования, в том числе мета-анализы, показали, что противопереломная эффективность у лиц с предшествующими переломами не зависит от исходной МПК [29–34]. Однако необходимым условием установки диагноза «остеопороз» является исключение других метаболических заболеваний скелета [2].*

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам (женщины в постменопаузе и мужчины старше 50 лет) **рекомендуется** проводить физикальное обследование, включающее измерение роста, оценку формы грудной клетки и осанки, наличия складок кожи на задней поверхности спины для выявления клинических признаков компрессионных переломов тел позвонков [1–3].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При фиксации результатов роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тел(а) позвонка.*

Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков. Эти физикальные признаки не отличаются у мужчин и женщин.

При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки представлены на Рисунке 1 и являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

Кроме того, при физикальном обследовании следует обращать внимание на наличие симптомов заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу (Таблица 1), которые достаточно специфичны для каждой патологии.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Исследование уровня биохимических параметров крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови **рекомендуется** проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороз, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета [38–43].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Результаты лабораторного исследования позволяют установить другую причину повышенной хрупкости скелета и уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии (например, гипокальциемия является противопоказанием к назначению БФ и деносумаба**, гиперкальциемия и повышение активности щелочной фосфатазы являются противопоказанием для назначения терипаратида** и т.д.). Когортные исследования показали, что до 15–30% пациентов могут иметь другие заболевания, приводящие к остеопорозу или усугубляющие его течение [40–42]. Лабораторные исследования следует повторять при неэффективности терапии ввиду возможности развития сочетанных заболеваний или дефицита витамина D как причины недостаточного ответа на лечение [2, 43].*

Общие и более специфические лабораторные методы для дифференциальной диагностики остеопороза и других метаболических заболеваний скелета сведены в Приложении А3.2. [1–3, 15]. Например, выявление синдрома гиперкальциемии предполагает целый ряд обследований для уточнения причины этого состояния. Наиболее часто диагностируется гиперпаратиреоз, но синдром гиперкальциемии может наблюдаться и при тиреотоксикозе, множественной миеломе, болезни Педжета, метастатическом поражении скелета и т.д.

- Общий (клинический) анализ крови **рекомендуется** проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороз, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета [38–42].

  Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При первичном остеопорозе общий (клинический) анализ крови не имеет специфических изменений. Выявление анемии и ускоренного СОЭ позволяют заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета, или причину вторичного остеопороза (Таблица 1 и Приложение А3.2).*

- **Рекомендуется** определение С-концевого телопептида в крови, и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови (маркера резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии, соответственно) пациентам, получающим лечение остеопороза, самостоятельно, исходно и через 3 месяца от начала терапии

с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии и в последующем 1 раз в 12 месяцев для оценки эффективности терапии. Достаточно оценивать один маркер, но в одной и той же лаборатории [44–51].

- Начало формы
-
- Конец формы

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни человека с целью адаптации костной ткани, репарации повреждений, а также для поддержания минерального гомеостаза. Основные биохимические маркеры костного ремоделирования, которые наиболее оправдано определять в клинической практике, сведены в Таблице 2.*

Таблица 2. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры костеобразования	***Маркеры костной резорбции***
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	*Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче*
Остеокальцин в крови	**С- концевой телопептид коллагена 1 типа (β - cross laps, CTX) в крови*
**N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови*	*N-концевой телопептид в моче*

*Примечание: *N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа и С-концевой телопептид коллагена 1 типа считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [48–50].*

*До 50% случаев неэффективности терапии обусловлены низкой приверженностью пациентов, включая несоблюдение режима приема таблетированных бифосфонатов (БФ) или ежедневных инъекций терипаратида**. Снижение маркеров костной резорбции на фоне терапии БФ, коррелировало с прибавкой МПК и в ряде случаев независимо определяло снижение риска переломов [52–56]. Также повышение P1NP в ответ на терапию терипаратидом** является предиктором прироста МПК [57]. Исследование маркеров в ходе терапии позволяет отследить приверженность к лечению. Мета-анализ показал 46% снижение риска переломов у пациентов с хорошей комплаентностью по сравнению с теми, кто не в полной мере выполнял рекомендацию врача [58]. Рекомендуется определять уровень маркеров исходно и повторно через 3 месяца, ожидая не менее 30% изменений [59]. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом о необходимости дополнительного обучения или смены терапии. В условиях отсутствия возможности проведения рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости маркеры костного*

ремоделирования могут служить суррогатным критерием эффективности терапии. Учитывая биологическую вариабельность, их оптимально определять в одно и то же время на одном и том же анализаторе [60]. Необходимо отметить, что маркеры костного ремоделирования, в том числе костеобразования, повышаются после перелома и их повышение может сохраняться до 6 месяцев, при этом может не наблюдаться их дальнейшего повышения при терапии анаболическим агентом.

- Определение С-концевого телопептида коллагена в крови и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови в верхней четверти референсного интервала **рекомендуется** оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией [50, 61–66].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *Имеются убедительные доказательства, что высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной* массы *[61–64, 67]*, *хотя не существует точки вмешательства для индивидуального пациента. Фармакоэкономическое исследование с применением модели Маркова показало, что лечение алендроновой кислотой** у женщин с остеопенией с уровнем маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала экономически эффективно [66]. Некоторые специалисты считают обоснованным использовать маркеры для мониторинга состояния пациента после отмены терапии. Хотя диспанение пациентов после отмены алендроновой кислоты** другого еженедельного бисфосфоната и золедроновой кислоты** не выявило зависимости между повышением маркеров ремоделирования и повышением риска переломов [68–70], мониторинг маркеров костного ремоделирования после отмены терапии дает представление о присутствии терапевтического агента в костной ткани, механизме его действия. Необходимо отметить, что ни одно из исследований отмены препарата не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить связь между повышением маркеров костного ремоделирования и риском переломов.*

- **Не рекомендуется** использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической) [71–73].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *На сегодняшний день не существует отработанной точки вмешательства для одного лабораторного набора и/или одного маркера костного ремоделирования для определения риска перелома у женщин в постменопаузе, хотя известно, что уровень маркеров костного ремоделирования повышается в постменопаузе, и это отражает потерю костной массы [61–65]. По результатам исследований не было выявлено зависимости между уровнем маркеров костного ремоделирования исходно и степенью эффективности алендроновой кислоты** для предупреждения переломов или прибавки МПК [71]. Эффективность препаратов не определяется исходным уровнем маркеров [71, 72]. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе (ГКО), несмотря на снижение маркеров костеобразования, лечение БФ является эффективным для предупреждения переломов; при постменопаузальном остеопорозе, особенно после перелома, уровень маркеров может быть повышен, тем не менее терипаратид** эффективен для предупреждения новых переломов. Таким образом, маркеры костного метаболизма являются только дополнительным фактором риска при принятии решения о терапии и не могут влиять на выбор терапии по механизму действия. Практическим специалистам не рекомендуется устанавливать первичный диагноз остеопороза на основании любых лабораторных исследований [2, 3]. Первичный остеопороз диагностируется только на основании патологического перелома, снижения МПК или совокупности факторов риска [2, 3, 5]. На основании лабораторных обследований исключаются другие метаболические заболевания скелета, приводящие к симптомокомплексу повышенной хрупкости скелета и потери МПК, то есть лабораторные исследования проводятся с целью дифференциального диагноза. При нормальных результатах первых тестов, более детальное исследование, как правило, не требуется, и повторный диагностический поиск проводится в случае появления новых симптомов или неэффективности лечения.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3–5 раз, а риск переломов бедренной кости и другой локализации – в 2–3 раза [29].

Рекомендуется проведение стандартной рентгенографии грудного и поясничного отделов (Th4-L5) позвоночника в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков у следующих категорий пациентов:

- с болевым синдромом в спине [75, 76];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) – для женщин

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3) – для мужчин

- пациентам с длительно некомпенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа или на инсулинотерапии [77];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле [78, 79];
- принимающим глюкокортикоиды [80];
- с диагностированными переломами другой локализации [29, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Компрессионные переломы тел позвонков могут протекать без выраженного болевого синдрома. Кроме того, клинические проявления перелома неспецифичны и могут быть расценены как другая причина боли в спине. Вместе с тем, до 20% пациентов, испытавших патологический перелом тела позвонка, перенесут второй перелом уже в течение следующего года [71, 72]. Поэтому необходимо активное выявление компрессионных переломов тел позвонков с направлением на исследование пациентов, у которых вероятность наличия перелома высока. Клинические симптомы компрессионных переломов тел позвонков описаны в разделе физикального обследования. Применение глюкокортикоидов более 3-х месяцев и длительно некомпенсированный СД 2 типа являются наиболее значимыми факторами риска развития компрессионных переломов тел* позвонков *[37, 77, 82], поэтому пациенты с вышеуказанными состояниями должны быть активно обследованы. После проведения первого исследования, динамический контроль необходимо проводить лишь в случаях документально подтвержденного проспективного снижения роста или при возникновении/возобновлении боли в спине или изменения осанки [37, 83–86]. Повторное рентгенологическое исследование позвоночника также целесообразно у пациентов при принятии решения об отмене медикаментозного лечения остеопороза, так как у пациентов со свежими переломами тел позвонков прекращение приема препаратов нежелательно.*

Изменённые позвонки часто чередуются с малоизменёнными или неизменёнными позвонками (симптом «клавиш») или располагаются среди тел позвонков с близкими по

значению линейными размерами их передних краёв (симптом «выравнивания») [1, 87]. При первичном остеопорозе никогда не наблюдается деструктивных изменений, внутрикостных уплотнений, прерывов контуров или увеличения в объёме тел позвонков, выраженных сужений межпозвонковых дисков. В отдельных случаях при однократном обследовании нельзя точно дать оценку той или иной деформации, что требует динамического наблюдения за пациентом или более детального исследования области перелома с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [88, 89].

В качестве альтернативы рентгенологическому исследованию исходно может быть выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография позвоночника Th4-L5 с прицельным анализом высоты тел позвонков. Кроме того, при наличии программного обеспечения возможно проведение рентгеновской морфометрии в ходе остеоденситометрии для первичной оценки наличия патологических переломов тел позвонков.

- В рамках первичного скрининга компрессионных переломов тел позвонков **рекомендуется** использовать программное обеспечение с технологией искусственного интеллекта (ПО с ИИ) для морфометрического анализа тел позвонков в ходе рутинных исследований компьютерной томографии, выполненной по другим показаниям [90–93].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Российское ПО с ТИИ, основанное на сверточных нейронных сетях (CNN Convolutional Neural Networks) позволяет автоматически выполнить морфометрию тел позвонков, определить вентральный, срединных и дорсальный размеры тел позвонков по данным КТ органов грудной клетки (ОГК), рассчитать индекс деформации по классификации H. Genant. Порог значимого индекса деформации тел позвонков составляла ≥25% (Genant 2-3). Дополнительно с помощью ПО с ТИИ возможно определение рентгеновской плотности тел позвонков в единицах Хаунсфилда, а после проведения асинхронной калибровки КТ сканеров оценка минеральная плотность кости (МПК) в мг/мл, что, на сегодняшний день, не несет диагностического значения, но крайне низкие значения могут быть поводом для направления на рентгеноденситометрию. Оппортунистически проанализировано 1918 КТ ОГК пациентов старше 50 лет.В итоговый анализ вошли 1888 пациентов (из них женщины 61,2%). Был проведен независимый экспертный анализ всех 1888 пациентов*

(консенсус трех врачей-рентгенологов), компрессионные переломы определялись с учетом: полуколичественного метода [87]; метода ABQ [94], рекомендациям IOF 2008. По данным ИИ компрессионная деформация ≥25% выявлена у 17,9% пациентов, тогда как эксперты определили переломы у 5,4%. Диагностическая точность алгоритма по выявлению деформаций ≥25% составила ROC-AUC 0,986; чувствительность 98,1%; специфичность 86,9%. Для деформаций ≥40% чувствительность снижалась (51,4%), но специфичность была высокой (99,6%). Оптимальным порогом считалась деформация ≥31% (ROC-AUC 0,977; чувствительность 83,7%; специфичность 98,0%). При ретроспективном анализе описаний и заключений пациентов, вошедших в исследование, было выявлено, что компрессионные переломы корректно описаны врачами-рентгенологами только в 20,6% случаев. Таким образом, морфометрический алгоритм ИИ является эффективным инструментом для оппортунистического выявления компрессионных деформаций и переломов тел позвонков у пациентов старше 50 лет [90].

Правила выполнения стандартной рентгенографии

Для выполнения рентгенографии применяется стандартное рентгенологическое оборудование. Получение боковых рентгенограмм грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L5) отделов позвоночника требует соблюдения ряда правил [87, 95]:

- *положение пациента на левом боку;*
- *обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведённая по остистым отросткам, шла параллельно столу;*
- *использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания; снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;*
- *желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.*

Методы оценки переломов тел позвонков.

Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка [86].

Классификация переломов 1, 2 и 3 степени схематически показаны в Приложении А3.3.

Оценка компрессионных деформаций тел позвонков, с дальнейшей классификацией степени тяжести низкоэнергетических переломов, возможна путем применения

полуколичественной методики (приложение А 3.3) [87] и морфометрического анализа на основе результатов рентгенографии в боковой проекции и морфометрии в ходе остеоденситометрии, КТ, МРТ [94, 96, 97].

Практическим специалистам не рекомендуется устанавливать диагноз остеопороза на основании косвенных признаков повышенной прозрачности костей скелета на стандартных рентгенограммах у пациентов без компрессионных переломов тел позвонков. В ряде случаев, в заключении врача-рентгенолога указаны признаки остеопороза при рентгенографии различных участков скелета. Повышение рентгенопрозрачности костной ткани неспецифично и в значительной степени зависит от технических условий съёмки и качества проявления рентгенограмм [1]. При отсутствии характерных компрессионных деформаций тел позвонков (компрессионных переломов) установление диагноза остеопороз на основании данных рентгенографии неправомочно [1]. КТ, МРТ и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики [88, 98–101].

- **Рекомендуется** устанавливать диагноз остеопороз и назначать лечение пациентам (женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет) с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (результат оценки FRAX соответствует российскому порогу вмешательства (Рисунок 2) и/или превышает «высокую вероятность переломов» (Таблица 3)) независимо от показателя рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [14, 16, 17, 102–104].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Если при оценке жалоб, анамнеза, физикального обследования и рентгенографии позвоночника патологические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании 10-летней вероятности развития патологического перелома [3].*

Алгоритм FRAX рассчитывает индивидуальную вероятность перелома бедренной кости и основных патологических переломов (клинически значимые переломы тел позвонков, бедренной, плечевой и лучевой костей) [3, 5, 15, 105], учитывая также риск летального исхода [5]. Так как эпидемиология переломов и смертность различаются в разных странах [106], FRAX откалиброван для регионов с известной статистикой [107–110].Построенная на основании российских данных точка вмешательства [14],

нижний порог вмешательства и верхний порог вмешательства сведены в Таблице 3 (справочные материалы).

Точка вмешательства предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в городе Ярославле и городе Первоуральске [14, 111], которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства (Рисунок 2). Необходимо отметить, что как эпидемиологические исследования, положенные в основу разработки FRAX, так и данные проспективной когорты, на которой российская точка вмешательства оценивалась [112], не обладают достаточной статистической мощностью, соответствующей таковой в Великобритании или в европейских странах с эпидемиологическими исследованиями на уровне страны [3]. В этой связи, лицам, которым была рекомендована рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости по результатам FRAX (оранжевая зона) и выявлен остеопороз по критериям ВОЗ (Т-критерий ≤-2,5), должно быть рекомендовано лечение остеопороза без переоценки FRAX. Точка вмешательства применяется одинаково для мужчин и женщин. В ряде Российских исследований было показано, что крайне низкая пропорция мужчин достигает точки вмешательства, поэтому экспертами было предложено выделить фиксированную точку вмешательства – 10% для основных остеопоротических переломов для инициации терапии остеопороза у мужчин [25]. Вместе с тем, эти исследования не учитывают необходимость назначения терапии пациентам мужского пола с имеющимися патологическими переломами тел позвонков, бедра и множественными переломами, а также теми пациентами, кто был диагностирован по данным остеоденситометрии. При исключении этих когорт пациентов, пропорция мужчин, которые нуждаются в лечении остеопороза может быть уже значительно меньше. В настоящее время, нет достаточно доказательств, позволяющих изменить точку вмешательства для мужчин и сделать ее отличной от

женской.

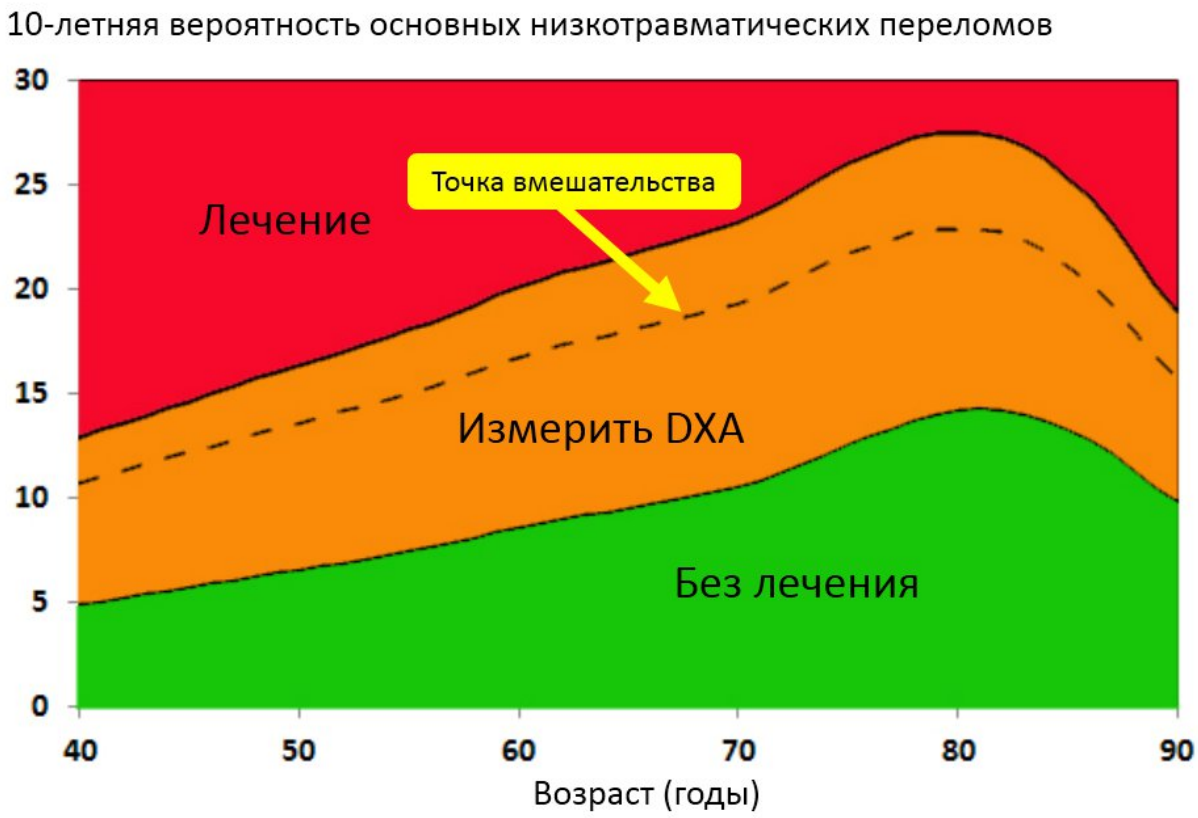


Рисунок 2. Точка вмешательства FRAX, предложенная для российской популяции по данным исследований в Ярославле и Первоуральске (ИМТ 24кг/м^2) без данных по МПК.

Ограничения FRAX

Необходимо учитывать, что FRAX не показан для использования у молодых людей и детей. Инструмент FRAX не был валидизирован у пациентов, ранее получавших или получающих на момент обращения фармакотерапию по поводу остеопороза. Однако пациенты, прекратившие прием препаратов 2 и более года назад, могут считаться нелеченными [113]. FRAX может быть рассчитан с включением МПК /Т-критерия в шейке бедренной кости, и не учитывает МПК поясничного отдела позвоночника. ВОЗ определила, что для многих вторичных причин остеопороза риск переломов обусловлен, прежде всего, влиянием основного заболевания на МПК [24]. По этой причине при включении МПК шейки бедра в онлайн-расчет FRAX отмеченные значения «вторичные причины остеопороза» автоматически обнуляется. Алгоритм оценки 10-летней вероятности переломов имеет ограничения, требующие клинического суждения врача. Так, при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен инструментом FRAX. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя

FRAX. FRAX не учитывает дозу глюкокортикоидов, количество сигарет и количество алкоголя, а также не учитывает влияние СД 2 типа на риск переломов.

- **Рекомендуется** увеличить индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (FRAX) на 15% у пациентов, принимающих глюкокортикоиды в течение 3-х месяцев и более в дозе 7,5 мг/сут и более в перерасчете на преднизолон** с целью коррекции вероятности перелома [5, 114–116].

  Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарий: *Перерасчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов в зависимости от дозы глюкокортикоидов сведен в Таблице 4 [3].*

Таблица 4. Средний перерасчет 10-летней вероятности перелома бедренной кости и основных патологических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в зависимости от дозы глюкокортикоидов [3]

Доза	***Доза в перерасчете на преднизолон** (мг/день)***	***Средний перерасчет вероятности основных патологических переломов (FRAX) на любой возраст***
Переломы бедренной кости		
Средние дозы	*5 – 7,5*	*Без перерасчета*
Высокие дозы	*≥ 7,5*	*1,20 (увеличение на 20%)*
Основные патологические переломы (плечо, луч, клинически значимые переломы тел позвонков, переломы бедренной кости)		
Средние дозы	*5 – 7,5*	*Без перерасчета*
Высокие дозы	*≥ 7,5*	*1,15 (увеличение на 15%)*

- При проведении оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у лиц с сахарным диабетом 2 типа **рекомендуется** провести коррекцию полученного результата, добавив дополнительный риск, ассоциированный с ревматоидным артритом (поставить «да» для данного фактора риска), а также при возможности ввести результаты исследования трабекулярного костного индекса (ТКИ) [117–119].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *На основании ретроспективного исследования в провинции Манитоба и позиции рабочей группы по СД международного фонда остеопороза предложены поправки для применения FRAX: при наличии у пациентов СД 2 типа рекомендуется отметить «да» для ревматоидного артрита, а также ввести значение ТКИ, который лучше, чем МПК отражает снижение качества костной ткани при СД [117, 118]. Рассматривались и другие возможности улучшения чувствительности FRAX для выявления популяции высокого риска переломов среди пациентов с СД 2 типа, в частности уменьшение Т-*

критерия в шейке бедренной кости на 0,5 стандартных отклонения при введении показателя рентгеноденситометрии и увеличение возраста пациента на 10 лет. Однако принято решение, в первую очередь, использовать введение дополнительного риска, сопоставимого с ревматоидным артритом, или суррогатного маркера качества кости [119].

- Проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости **рекомендуется** лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (Таблица 3 или оранжевая зона Рисунок 2) для диагностики остеопороза [105, 120–125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии*:* *Рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника может быть использована для следующих целей:*

1. *Для установления или подтверждения диагноза остеопороза, согласно рекомендациям ВОЗ 1994 года (Таблица 5);*

Таблица 5. Диагностика остеопороза на основании снижения МПК согласно критериям ВОЗ [5] для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет

Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ) 1994 год		
Классификация	*МПК*	*Т-критерий*
Норма	*В пределах 1 SD от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции*	*Т-критерий -1,0 и выше*
Остеопения	*От 1,0 до 2,5 SD ниже среднего значения по сравнению с молодых представителей здоровой популяции*	*Т-критерий от -1,0 до -2,5*
Остеопороз	*На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции*	*Т-критерий -2,5 и ниже*
**Тяжелый остеопороз*	*На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции*	*Т-критерий -2,5 и ниже с наличием одного или более переломов*

**В настоящее время к тяжелому остеопорозу относится остеопороз с патологическим переломом бедра, тела позвонка или множественными переломами независимо от снижения МПК.*

2. *прогнозирования/расчета риска переломов в зависимости от степени снижения МПК;*

3. *наблюдения за динамикой состояния пациентов на фоне терапии или без лечения.*

Скрининг всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, с использованием рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости экономически нецелесообразен, поскольку в 2–10 раз превышает стоимость лечения всех патологических переломов, поэтому единственной разумной стратегией является селективный скрининг в группах риска [84]. Ранее существовал широкий спектр показаний для проведения рентгеновской денситометрии аксиального скелета. Однако в настоящее время ключевые факторы риска переломов сведены в алгоритм FRAX и могут быть оценены через ресурс, доступный в Интернете. Ввиду отсутствия достаточного количества остеоденситометров в РФ, рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости рекомендуется проводить лицам со средней индивидуальной вероятностью перелома (оранжевая зона FRAX Рисунок 2), то есть, когда назначение лечения сомнительно. Использование значений МПК в сочетании с клиническими факторами риска улучшает прогнозирование переломов бедренной кости и патологических переломов в целом как у женщин, так и у мужчин [101]. Данная последовательность применения алгоритма FRAX и проведения рентгеноденситометрии была валидизирована [24, 120, 122, 126], а стратегия терапевтического вмешательства продемонстрировала экономическую эффективность [127, 128].

- **Рекомендуется** устанавливать диагноз остеопороз и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более стандартных отклонения по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4), измеренной двухэнергетической рентгеноденситометрией (DXA) у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [1–3, 5, 113, 132–139].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются [131, 139–141]*:

- *Костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) –количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, определяется длиной сканирующего пути (г/см);*
- *МПК (или bone mineral density, BMD) – оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см^2).*

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за разницы в методах измерения МПК в зависимости от различий в диагностическом оборудовании, наиболее приемлемым методом оценки МПК является использование Т- и Z- критериев [132].

- *Т-критерий отражает отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лети используется для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Он лежит в основе классификации ВОЗ (1994 г., уточнена в 2013 г.) [134] (Таблица 5).*
- *Z-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста.*

У женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей диагностическая классификация по Т-критерию не применяется. В этих группах диагностика остеопороза не должна проводиться лишь на основании денситометрических критериев. Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) рекомендует вместо Т-критерия использовать скорректированные по этническому и расовому признаку Z-критерий, при значениях которого -2,0 и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше -2,0 – «в пределах ожидаемых по возрасту значений» [139, 141].

Показатели рентгеноденситометрии служили критерием включения в подавляющее большинство клинических исследований эффективности препаратов для лечения остеопороза, и именно в этих популяциях продемонстрирована противопереломная эффективность терапии на фоне улучшения МПК, поэтому при выявленном снижении МПК, соответствующему остеопорозу, оправдано рекомендовать существующую терапию.

- Результат трабекулярного костного индекса (ТКИ), или trabecular bone score (TBS), полученный в ходе стандартной рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника, **рекомендуется** использовать для одномоментного включения в алгоритм FRAX у пациентов, проходящих скрининг по поводу остеопороза, с целью повышения чувствительности метода выявления пациентов с повышенным риском переломов [142].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По результатам мета-анализа, ТКИ показал независимый вклад в предсказание риска переломов и введен в алгоритм FRAX для повышения*

чувствительности метода [118]. ТКИ – тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, другими словами – непрямой показатель трабекулярной микроархитектоники [143]. Отдельной точки вмешательства, в отличие от DXA, для этого показателя не существует. Для женщин в постменопаузе разработана градация ТКИ по степени нарушения микроархитектоники: деградированная микроархитектоника ТКИ ≤1,23; частично деградированная микроархитектоника >1,23, но <1,31 и нормальная микроархитектоника ≥1,31 [134, 142–144]. Однако данная классификация используется в исследовательских целях и пока не может служить основанием для лечения.

Практическим специалистам не следует устанавливать диагноз остеопороза на основании данных ультразвуковой денситометрии, измерения МПК не аксиального скелета (например, МПК пяточной кости, лучевой кости и т.д.), а также использовать нестандартные, неодобренные производителем денситометров способы укладки пациентов (например, рентгеноденситометрия лежа на боку) и другие локализации исследования МПК, измеренные при рентгеноденситометрии (например, треугольник Варда). Эти методы не валидизированы в сравнении со стандартной двухэнергетической рентгеноденситометрией и характеризуются высокой вариабельностью [144].

Все расчеты и градации риска переломов построены на относительных показателях: стандартных отклонениях от рефренсной базы данных молодых здоровых женщин (пика костной массы). Референсные данные были получены для определенных зон скелета с применением установленной укладки [113, 132, 140–142]. Эти нормы не являются референсными для других зон скелета и других укладок.

2.5 Иные диагностические исследования

В Таблице 6 приведены иные диагностические техники, которые технологически разработаны с целью оценки риска переломов [145], но не применялись в качесте критериев включения в клинические исследования препаратов для лечения остеопороза. Т-критерии, получаемые при применении этих технологий, не могут быть достоверно использованы в целях диагностической классификации, так как они не эквивалентны Т-критериям, полученным при DXA. Более подробная информация об этих технологиях приведена в справочной информации Приложение А 3.5..

Хотя частично эти технологии могут применяться в клинике (Т-критерий шейки бедра, измеренный ККТ как дополнительный фактор риска в алгоритме FRAX) и научных исследованиях, не рекомендуется направлять пациентов на эти исследования с целью

диагностики остеопороза и/или решения о назначении терапии остеопороза не должны приниматься на основании этих технологий [146–150].

Наиболее близкая корреляция с DXA наблюдается у технологии радиочастотная эхографической мультиспектрометрии (REMS). Были проведены исследования эквивалентности этой технологии с DXA в Италии и нескольких центрах Европы. На основании полученных данных можно говорить суррогатной корреляции с DXA и при верификации на Российской популяции, анализе сопоставимости результатов ответа на лечении технология может применяться в определенных условиях как дополнительная к DXA (недоступность DXA, маломобильные пациенты)

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

- **Рекомендовано** прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и/или ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара для пациентов с впервые диагностированным и/или тяжелым остеопорозом, а также остеопорозом на фоне или в сочетании с эндокринными заболеваниями или вследствие приема глюкокортикоидов, противоопухолевых гормональных препаратов - ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, гормоны щитовидной железы (супрессивные дозы, длительно) вне зависимости от возраста; прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и/или ежедневный осмотр врачом-ревматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара с впервые диагностированным и/или тяжелым остеопорозом, а также остеопорозом ассоциированном с ревматологическими заболеваниями или их терапией вне зависимости от возраста; прием (осмотр, консультация) врача-гериатра первичный и/или ежедневный осмотр врачом-гериатром с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара для пациентов старше 75 лет с остеопорозом; прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный или прием (осмотр, консультация) врача-терапевта участкового первичный для скрининга, диагностики и лечения остеопороза в первичном звене. В дальнейшем ведение и диспансерное наблюдение пациентов в мультидисциплинарной команде специалистов в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный, прием (осмотр, консультация) врача-гериатра повторный, прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный, прием (осмотр,

консультация), прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) повторный или прием (осмотр, консультация) врача-терапевта участкового повторный с целью оказания качественной медицинской помощи [2, 3, 156–160]].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *заболевание требует диагностики и лечения у разных специалистов, особенно тяжелый и вторичный остеопороз. В состав мультидисциплинарной команды также могут входить врач-специалист по медицинской реабилитации (врач по медицинской реабилитации/врач физической и реабилитационной медицины/врач по лечебной физкультуре/врача-физиотерапевта, а также врачи других специальностей. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

*Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивную терапию (БФ, деносумаб**), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт и анаболические (терипаратид**, ромосозумаб), которые преимущественно усиливают костеобразование [9]. Ввиду сопряженности костного обмена, как правило, при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при увеличении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Клиническая эффективность медикаментозной терапии остеопороза оценивается по снижению количества переломов и косвенно по ряду суррогатных критериев, таких как, изменение МПК, измеренная двухэнергетической рентгеноденситометрией (DXA) или по изменению маркеров костного ремоделирования. Основные эффекты препаратов для лечения остеопороза, разделенные по популяциям с различным риском патологического перелома сведены в Приложении А3.1.*

- БФ **рекомендованы** для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота**, ибандроновая кислота, золедроновая кислота**), остеопорозом у мужчин (алендроновая кислота**, золедроновая кислота**), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендроновая кислота**, золедроновая кислота**) [161–174].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Детальные результаты регистрационных исследований сведены в Приложении А3.1. Алендроновая кислота** снижает частоту переломов позвонков и бедренной кости в течение 3-х лет лечения у пациентов с предшествующим переломом позвонков или у пациентов с остеопорозом (Т-критерий ≤-2,5) в области бедренной кости [161, 162]. Алендроновая кислота** также повышает МПК при остеопорозе у мужчин и ГКО у женщин и мужчин [163, 164]. Ибандроновая кислота снижает частоту развития переломов тел позвонков в течение 3-х лет, но не влияет на снижение риска внепозвоночных переломов при первичном анализе данных исследования BONE [168]. Другие дозы ибандроновой кислоты (150 мг 1 раз в месяц и 3 мг 1 раз в 3 месяца внутривенно) подтвердили свою сходную эффективность [169, 170]. Эффективность ибандроновой кислоты для предупреждения внепозвоночных переломов показана по данным мета-анализа [171]. Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц исследовалась при ГКО (n = 140; Т-критерий >-2,0 [161, 175, 176] и у мужчин (n=132; Т критерий ≤-2,0 в шейке бедренной кости) [177] и была эффективна для повышения МПК и снижения маркеров костного ремоделирования. Однако официально эти показания не зарегистрированы и назначение ибандроновой кислоты при ГКО и остеопорозе у мужчин не соответствует инструкции. Золедроновая кислота** снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже за 1 год лечения), переломов бедренной кости и внепозвоночных переломов в течение 3-х лет у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением МПК в области бедренной кости, соответствующее остеопорозу [172]. Препарат продемонстрировал противопереломную эффективность для лечения остеопороза у мужчин [173], а также для повышения МПК при ГКО [174].*

- Золедроновую кислоту** в дозе 5 мг 1 раз в год дополнительно **рекомендуется** назначать после хирургического лечения по поводу патологического перелома проксимального отдела бедренной кости (минимум через две недели после операции) для предупреждения новых переломов и улучшения выживаемости пациентов [178].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Инфузии золедроновой кислоты** через минимум две недели после хирургического вмешательства по поводу перелома бедренной кости у мужчин и женщин*

в течение 3–х лет, продемонстрировали лучшую выживаемость и снижение риска новых переломов по сравнению с теми, кто получил плацебо [178] .

- Золедроновая кислота** в дозе 5 мг внутривенно капельно 1 раз в 24 месяца **рекомендуется** для предупреждения потери МПК у женщин в постменопаузе с остеопенией и #золедроновая кислота** 1 раз в 18 месяцев для предупреждения переломов у женщин старше 65 лет с остеопенией [179, 180].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *Золедроновая кислота** продемонстрировала эффективность для повышения МПК у женщин с остеопенией, назначенная в режиме 1 инфузии 5 мг на 2 года терапии* [179]. *Кроме того, в результате 6-летнего двойного слепого исследования с участием 2000 женщин старше 65 лет с остеопенией в бедренной кости (Total Hip и Neck Т-критерий от -1,0 SD до -2,5 SD) было показано снижение риска переломов тел позвонков (отношение рисков 0,63;95% ДИ 0,50 до 0,79; Р <0,001) и внепозвоночных переломов (отношение рисков 0,66; Р = 0,001) у пациенток, получавших #золедроновую кислоту** 5 мг внутривенно капельно 1 раз в 18 месяцев по сравнению с приемом плацебо [180].*

- Деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 месяцев **рекомендуется** для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с повышенным риском переломов, при глюкокортикоидном остеопорозе, а также для предупреждения потери МПК и переломов у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию и #деносумаб показан для предупреждения переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы [181–191].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *Эффективность деносумаба** по данным РКИ суммирована в Приложении А3.1 (снижение риска переломов тел позвонков на 68%, бедренной кости на 40% и внепозвоночных переломов на 20% по сравнению с плацебо) [181]. В ходе исследования была обнаружена дополнительная польза препарата для предупреждения падений: 175 (4,5%) в группе лечения по сравнению с 219 (5,7%) в группе плацебо p=0,02 и, как следствие, уменьшение случаев ушибов: 1 – в группе лечения (<1%) по сравнению с 11 (0,3%) в группе плацебо. Повышение МПК, сходное с полученным у женщин, наблюдалось у мужчин со сниженной костной массой (+8% в L1-L4 и +3,4% в шейке бедренной кости*

*за 2 года лечения) [182, 183]. Исследование по эффективности деносумаба** по сравнению с еженедельным бифосфонатом у лиц с ГКО включало 795 мужчин и женщин в возрасте ≥18 лет, получавших ≥7,5 мг преднизолона**. Все включенные пациенты моложе 50 лет уже имели патологический перелом в анамнезе, среди лиц старше 50 лет были пациенты со снижением МПК ≤-2,0 по Т-критерию или перелом независимо от МПК. Пациенты были рандомизированы для получения инъекций деносумаба** 60 мг 1 раз в 6 месяцев или еженедельного бифосфоната. По результатам лечения в течение 24 месяцев деносумаб** превосходил еженедельный бифосфонат в отношении увеличения МПК поясничного отдела позвоночника и МПК бедренной кости во всех измеренных зонах (за 24-месяца поясничный отдел позвоночника: деносумаб** +6,2% против еженедельного бифосфоната + 1,7%, p <0,001; Total Hip: деносумаб** + 3,1% против еженедельного бифосфоната 0,0%, p <0,001) [184].*

*Деносумаб** позволял предупредить новые переломы тел позвонков у женщин, получающих терапию по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета* [185]. *Кроме того, деносумаб** был эффективен для предупреждения переломов у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы в течение 36 месяцев без метастатического поражения костей скелета (ОР 0,38 (95% ДИ 0,19-0,78)* [186].

- Деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 месяцев дополнительно **рекомендуется** назначать пациентам с остеопорозом с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейке бедренной кости, лучевой кости), пациентам с компрометированной функцией почек, а также пациентам, у которых лечение БФ было неэффективно или не удалось достичь желаемой прибавки МПК [191–199] .

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Распределение деносумаба** в костной ткани в отличие от БФ не зависит от активности костного ремоделирования в момент введения препарата, что позволяет добиться сопоставимой концентрации деносумаба** в трабекулярной и кортикальной кости и постоянного присутствия препарата в любой зоне кровоснабжения костной ткани [193, 200, 201]. Кроме того, клиренс деносумаба**, как белковой молекулы, не зависит от функции почек [200,201]. Деносумаб** был более эффективен для прироста МПК при прямом сравнении со всеми БФ [191, 193, 194] и эффективно повышал МПК будучи назначенный как после БФ [195], так и после терипаратида** [196].*

- Терипаратид** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки **рекомендован** для предупреждения патологических переломов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков, для лечения остеопороза у мужчин; для лечения глюкокортикоидного остеопороза [30, 200-205].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Клиническая эффективность терипаратида** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки была доказана у женщин в постменопаузе с патологическими переломами тел позвонков в анамнезе независимо* от *исходного снижения МПК, предшествующих переломов и возраста (Приложение А3) [30, 31, 202], у мужчин со снижением МПК [203], в том числе вследствие гипогонадизма, и у пациентов с ГКО [204]. Увеличение МПК и изменения костного обмена у мужчин (437 пациентов 30–85 лет средний Т-критерий в шейке бедренной кости -2,7 SD) соответствовали увеличению МПК и изменениям маркёров костного метаболизма у женщин, что позволяет предположить аналогичное влияние терипаратида** на снижение риска переломов у мужчин [199]. Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида** для лечения ГКО было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет [200]. Пациенты были рандомизированы на тех, кто получал терипаратид** в дозе 20 мкг (n=214) и алендроновую кислоту** 70 мг (n=214). Лечение терипаратидом** в течение 18 месяцев оказалось более эффективным для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с алендроновой кислотой** (0,6% новых переломов позвонков в группе терипаратида** по сравнению с 6,1% в группе алендроновой кислоты**, p=0,004). Лучший прирост МПК зарегистрирован на фоне применения терипаратида** по сравнению с алендроновой кислотой** (+7,2% терипаратид** vs +3,4% алендроновая кислота** в позвонках, p<0,001; +3,8% терипаратид** vs +2,4 % алендроновая кислота** в целом в бедренной кости, p=0,005) [200]. Применение терипаратида** при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [205].*

- Терипаратид** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки **рекомендуется** использовать в качестве первой линии терапии у пациентов с тяжелым остеопорозом, а также при неэффективности предшествующей терапии [205–211].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Терипаратид** был более эффективен для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с еженедельными бифосфонатами в рандомизированном контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе с двумя компрессионными переломами тел позвонков в анамнезе* [208]. *Через 24 месяца лечения новые переломы позвонков произошли у 28 (5,4%) из 680 пациентов в группе терипаратида** и у 64 (12,0%) из 680 пациентов в группе приема еженедельных бифосфонатов(соотношение риска 0,44, 95% ДИ 0,29–0,68; p <0,0001). Клинические переломы произошли у 30 (4,8%) из 680 пациентов в группе терипаратида** по сравнению с 61 (9,8%) из 680 в группе еженедельных бифосфонатов (отношение рисков 0,48, 95% ДИ 0,32–0,74; =0,0009) [205]. Терипаратид** также был более эффективен по сравнению с алендроновой кислотой** для предупреждения переломов тел позвонков у лиц с ГКО [200]. Ранее была показана лучшая эффективность терипаратида** для прибавки МПК и для снижения болевого синдрома в спине по сравнению с другими БФ* [209–211].

*В мировой практике терипаратид** считается экономически оправданным использовать преимущественно у лиц с тяжелым остеопорозом (у пациентов с уже имеющимися переломами тел позвонков, независимо от степени снижения МПК), при неэффективности или непереносимости другой терапии остеопороза, а также лицам с высоким риском переломов и непереносимостью альтернативной терапии [2, 3]. В Российской Федерации терипаратид** введен в список ЖВНЛП и ОНЛС и назначается по врачебной комиссии как дорогостоящее лечение на 24 месяца.*

- Ромосозумаб в дозе 210 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 12 месяцев **рекомендуется** женщинам в постменопаузе с остеопорозом и высоким риском переломов, а также женщинам в постменопаузе с тяжелым остеопорозом* [212–216].

* При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80) и лечение проводится согласно и лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями КР патологические переломы, осложняющие остеопороз.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Ромосозумаб - моноклональное антитело, связывающее склеростин – ключевой ингибитор дифференцировки остеобластов (АТХ М05ВХ Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей). Ромосозумаб усиливает костеобразование и уменьшает резорбцию костной ткани. В международном*

рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with ostEoporosis) Ромосозумаб 210 мг ежемесячно снижал риск новых переломов позвонков на 73% по сравнению с плацебо через 12 месяцев терапии. После перехода на деносумаб снижение риска через 24 месяца составило 75%. МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 13,3%, в бедре – на 6,9% по сравнению с плацебо [210]. В другом исследовании ARCH (Active-contRolled fraCture Study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture) были включены4093 женщины с остеопорозом и высоким риском переломов. Терапия ромосозумабом обеспечила относительное снижение риска переломов позвонков на 37% по сравнению с алендроновой кислотой через год лечения. Прирост МПК составил 13,7% в поясничном отделе и 6,2% в бедре против 5,0% и 2,8% в группе алендроновой кислоты [211, 35].

В исследованиях ARCH и FRAME эффективность ромосозумаба оценивалась и у пациентов с хронической болезнью почек. При лёгкой и умеренной недостаточности (рСКФ 30–89 мл/мин/1,73 м²) препарат обеспечивал статистически значимый прирост МПК, при этом функция почек оставалась стабильной в течение 12 месяцев терапии [217]. Данные при терминальной стадии ограничены, однако в японской когорте пациентов на гемодиализе прирост МПК составил 15,3% в поясничном отделе позвоночника и 7,2% в шейке бедра, тогда как в группе без лечения изменений не наблюдалось [218].

У мужчин эффективность и безопасность ромосозумаба изучались в исследовании BRIDGE (245 пациентов). Через 12 месяцев лечения прирост МПК составил: позвоночник +12,1% vs +1,2% (плацебо), бедро +2,5% vs –0,5%, шейка бедренной кости +2,2% vs –0,2% (p<0,001). При этом частота серьёзных сердечно-сосудистых осложнений была выше в группе ромосозумаба (4,9% vs 2,5%) [219, 215]. Показание для лечения остеопороза у мужчин в РФ пока не зарегистрировано.

В исследовании STRUCTURE (436 женщин с постменопаузальным остеопорозом после длительной терапии бисфосфонатами) ромосозумаб сравнивался с терипаратидом [220]. Через 12 месяцев прирост МПК в бедре составил +2,6% при терапии ромосозумабом против снижения на 0,6% при терипаратиде; в поясничном отделе позвоночника – +9,8% и +5,4% соответственно (p<0,0001). Частота серьёзных нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах.

- **Не рекомендуется** использовать стронция ранелат** в рутинной практике для лечения остеопороза ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоэмболии [221–224].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: В 2007, 2013-2014 гг. Европейским Медицинским Агентством в связи с появлением новой информации о нежелательных явлениях были введены ограничения на применение стронция ранелата*** [221–223]. *Этот препарат не рекомендован пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярной болезнью, патологией периферических артерий, плохо контролируемой гипертензией и должен быть отменен при развитии сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено повышением риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности повышения риска инфаркта миокарда на 60% (ОР 1,6; 95% ДИ 1,07-2,38)). Стронция ранелат** противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования: постоянной или временной иммобилизацией; не рекомендуется применение стронция ранелата** у пациентов старше 80 лет, так как в этой возрастной группе риск тромбозов и тромбоэмболий значительно возрастает.*

*Кроме того, редкие, но тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, в некоторых случаях с летальным исходом, были связаны с применением стронция ранелата*** [223].

*Согласно официальной позиции регуляторных органов, решение о назначении стронция ранелата** может быть принято только у пациентов с тяжелым остеопорозом, когда ни один другой препарат для лечения остеопороза не подходит с учетом всех указанных выше ограничений. Если принято решение о назначении стронция ранелата**, необходимо мониторировать риск развития сердечно-сосудистой патологии в течение всего времени лечения и отменять препарат в случае появления симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, кожных реакций и вероятности развития тромбоза* [221–224].

Продолжительность лечения остеопороза. Последовательная и комбинированная терапия остеопороза

- Пациентам с остеопорозом без патологических переломов при достижении клинического эффекта терапии (МПК до -2,0 SD по Т-критерию в шейке бедренной кости (а также L1-L4 и Total Hip) и отсутствие новых переломов) **рекомендуется** на

1–2 года прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением [225–227].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Снижение МПК до -2.5 SD по Т-критерию является традиционным основанием для начала терапии остеопороза, и этот показатель сохраняется для возобновления терапии БФ или начала альтернативной терапии. Терапия может быть возобновлена при появлении нового принципиального фактора риска* [199]. *По последним данным в ходе систематического анализа было показано, что уже через 1–2 года после отмены БФ частота переломов начинает возрастать* [228], *поэтому перерыв в лечении рассматривается с большей осторожностью особенно в популяции пациентов с высоким риском переломов, у пациентов с уже имеющимися переломами в анамнезе. Если лечение остеопороза было начато в связи со снижением МПК в поясничных позвонках без снижения МПК в бедре, оправдано добиваться сопоставимого Т-критерия (-2,0 SD и лучше) в поясничных позвонках. Длительность терапии в данном случае точно не определена, но минимальный срок терапии от 2-х лет, чаще 3 года на внутривенных БФ и 3-5 лет на таблетированных препаратах.*

- Пациентам с тяжелым остеопорозом **рекомендуется** продолжать непрерывное длительное лечение остеопороза [46, 221, 227-232].

  * При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80) и лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями КР патологические переломы, осложняющие остеопороз.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Средняя продолжительность непрерывного лечения остеопороза с целью предупреждения переломов и повышения МПК таблетированными БФ составляет 5 лет, внутривенными БФ – 3 года* [225]. *Максимальный период применения БФ в условиях клинических исследований составляет 10 лет (алендроновая кислота**) [46]. Средние и максимальные периоды лечения БФ были определены на основании систематического анализа доказательных данных американского общество исследований костей и минералов (American Society for Bone and Mineral Research) [221]. При применении деносумаба** [229] *стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ в отношении прироста МПК, на фоне которых прирост МПК в шейке бедренной кости наблюдается в течение первых 2–3 лет [46,222,223]. Однако нет данных о лучшей противопереломной эффективности деносумаба** по*

*сравнению с БФ. Также нет данных о необходимости прекращения терапии деносумабом** после 10 лет непрерывного применения. На фоне применения деносумаба** не было выявлено снижения эффективности или увеличения риска нежелательных явлений с увеличением продолжительности лечения, поэтому при необходимости нет оснований прекращать лечение [225]. На фоне применения БФ имеется риск атипичных переломов по мере увеличения продолжительности терапии особенно после 8 лет применения, но риск снижается при отмене БФ даже на 1 год.*

- Пациентам с остеопорозом без переломов в анамнезе **рекомендуется** лечение деносумабом** до достижения МПК -2,0 SD по Т-критерию и выше в шейке бедренной кости, а также поясничных позвонках; во всех случаях отмены деносумаба** необходим перевод на терапию БФ [200, 201, 230–237].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Стойкий ежегодный прирост МПК во всех отделах скелета и противопереломная эффективность сохраняется в течение 10 лет применения деносумаба** [225].*

*При отмене деносумаба** через 1–3 года лечения маркёры костного обмена и МПК возвращаются к исходному состоянию через 12 месяцев, а при возобновлении терапии восстанавливаются вновь [226,227]. Данные о повышении риска переломов после отмены деносумаба** противоречивы: описаны как случаи множественных переломов тел позвонков и гиперкальциемии [234, 235, 238], так и отсутствие повышения частоты переломов в наблюдательных исследованиях [227].Есть основания полагать, что назначения БФ после длительного применения деносумаба** позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены* [232, 233]. *Согласно систематическим анализам и позициям международных обществ, терапевтический эффект деносумаба** обратим, так как препарат, в отличие от БФ, не накапливается в костной ткани [228, 229]. Поскольку остеопороз является хроническим заболеванием, пациенты нуждаются либо в продолжении терапии деносумабом**, либо в своевременном переводе на альтернативное лечение.*

*Таким образом, ввиду лучшей эффективности деносумаба** для прибавки МПК по сравнению с БФ у лиц с тяжелым остеопорозом, с уже имеющимися переломами оправдано длительное лечение деносумабом** до 10 лет* [229]*, что является эффективным и безопасным. Если терапия остеопороза назначена только на основании снижения МПК, то по достижению терапевтического эффекта (Т-критерий -2,0 SD и более) ввиду*

*отсутствия значительного снижения риска переломов при последующем лечении возможен перевод на терапию БФ. При этом таблетированные БФ могут быть рекомендованы сразу через 6 месяцев после последней инъекции деносумаба**, а введение золедроновой кислоты** оправдано примерно через 8 месяцев после последней инъекции деносумаба** [227].*

- После окончания лечения терипаратидом** **рекомендуется** перевод на антирезорбтивную терапию деносумабом** для дальнейшего прироста МПК или БФ для сохранения терапевтического эффекта [193, 194, 196, 239–242].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии*: Максимально разрешенная продолжительность лечения остеопороза терипаратидом** составляет 24 месяца. После окончания терапии терипаратидом** обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид** не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы [1–3]. Комбинированную терапию терипаратидом** и деносумабом** можно рассматривать при тяжелом остеопорозе и значительной потере МПК, поскольку единственным препаратом с антирезорбтивным действием, показавшим более выраженную прибавку МПК в комбинации с терипаратидом** по сравнению с терипаратидом** в монотерапии, был деносумаб** [235]. В рандомизированном исследовании назначения деносумаба** или БФ после терипаратида** было показано более выраженное повышение МПК на фоне назначения деносумаба** по сравнению с БФ [236], поэтому для лиц с недостаточным приростом МПК оправдано дальнейшее лечение деносумабом** до достижения терапевтического эффекта и уже затем перевод пациента на БФ. Назначение терипаратида** после деносумаба** сопряжено с потерей МПК, данные по переломам неизвестны [235], поэтому при неэффективности деносумаба** будет более оправдано добавить к лечению терипаратид**, а не производить замену деносумаба** на терипаратид**.*

- После окончания лечения ромосозумабом **рекомендуется** перевод на антирезорбтивную терапию бифосфонатами (алендроновая кислота** или золедроновая кислота** или деносумабом**) для сохранения терапевтического эффекта [214–216, 243–248].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

В исследовании FRAME [214] *деносумаб** назначался после 12 месяцев ромосозумаба или плацебо и в целом через 24 месяца такой последовательной терапии риск переломов в группе женщин, получавших деносумаб** после терапии ромосозумабом, был на 75% ниже, чем в группе пациенток, получавших деносумаб** после плацебо (0,6% vs 2,5%, p<0,001). МПК в поясничном отделе позвоночника и в целом в бедре увеличилась на 13,3% и 6,9% соответственно через 12 месяцев лечения ромосозумабом по сравнению с плацебо. Исследование ARCH также продемонстрировало возможность перехода с ромосозумаба на алендроновую кислоту**. МПК у женщин, получавших ромосозумаб, а затем алендроновую кислоту**, за 2 года лечения увеличилась суммарно на 15,2% и 7,1% в поясничном отделе позвоночника и в целом в бедре, соответственно. Через 24 месяца в группе пациенток, получавших исходно ромосозумаб в течение 12 месяцев, а затем алендроновую кислоту**, наблюдалось снижение риска переломов позвонков* на *48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,40–0,66), переломов бедра на 38%, внепозвоночных переломов на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99), по сравнению с монотерапией алендроновой кислотой**. Имеются также данные, подтверждающие эффективность внутривенного введения золедроновой кислоты** после терапии ромосозумабом* [243]. *В исследовании NCT00896532 фазы 2 однократная внутривенная инфузия золедроновой кислоты** после терапии ромосозумабом позволяла удержать МПК, в то время как у пациенток, не получавших дополнительного лечения, МПК в позвоночнике и в бедре возвратилась почти к исходному уровню до лечения ромосозумабом или приблизилась к ним* [243]. *Эти данные подтверждают важность назначения бифосфонатов или деносумаба** после лечения ромосозумабом с целью поддержания МПК и дальнейшего снижения риска переломов* [214, 215, 243, 244]. *После перехода с ромосозумаба на деносумаб** или бифосфонаты) наблюдалось дальнейшее увеличение или сохранение МПК. Кроме того, противопереломная эффективность сохраняется в течение двух лет после перехода с ромосозумаба на деносумаб** или бифосфонаты* [249].

- При неэффективности проводимой терапии остеопороза: развитии 2 и более патологических переломов* за время лечения; потере МПК на 4% в бедренной кости и 5% в позвонках за два последовательных измерения; изменении маркеров костного обмена на фоне лечения менее, чем на 30%, в сочетании с потерей МПК **рекомендуется** переоценка приверженности пациента к лечению, исключение вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета и смена терапии остеопороза [250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: * При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80) и дальнейшее лечение осуществляется с КР патологический перелом, осложнящий остеопороз

*Согласно разработанному консенсусу, смена терапии проводится в случае неэффективности предшествующего лечения: от таблетированных к парентеральным БФ и анаболической терапии [250]. Вместе с тем, терапия остеопороза может назначаться в любой последовательности (за исключением замены деносумаба** на терипаратид**) на усмотрение врача и с учетом пожеланий пациента по режиму дозирования. Как ранее было рекомендовано, у пациентов с впервые диагностированным тяжелым остеопорозом наиболее предпочтительно начинать лечение с анаболической терапии и затем переходить на антирезорбтивную [208–211].*

*Выбор таблетированных или парентеральных форм антирезорбтивной терапии как при первом назначении препарата, так и после анаболической терапии решается индивидуально [1–3]. Нет оснований начинать лечение остеопороза именно с таблетированных форм, но преимущественное назначение парентеральных препаратов рекомендуется пациентам с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Деносумаб** может иметь дополнительное преимущество в качестве первой линии терапии при потере МПК в кортикальной кости и снижении функции почек. В случае исключения вторичных причин остеопороза, тяжелого дефицита витамина D, низкой приверженности пациента к лечению, оправдан перевод пациента с таблетированных БФ на парентеральные и/или с антирезорбтивной терапии на анаболическую терапию терипаратидом**[250]. В редких случаях крайне низкой МПК, тяжелого течения остеопороза возможна комбинация терипаратида** и деносумаба** по решению врачебной комиссии.*

- Все препараты для лечения остеопороза **рекомендуется** назначать в сочетании с препаратами Кальция карбонат+Колекальциферол при этом дозы кальция карбоната в суточном эквиваленте могут варьировать от 500-1000 мг элементарного кальция, а колекальциферола** 400-800 МЕ в сутки в течение всего периода терапии остеопороза [157–166, 168–170, 174, 177–180, 198–204].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Все препараты для терапии остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500–1000 мг в сутки) и колекальциферола** (минимум 800 МЕ в сутки), так как доказанная эффективность по результатам РКИ продемонстрирована именно в такой комбинации [157–166, 168–170, 174, 177–180, 198–204]. Имеются небольшие исследования, доказывающие, что вместо нативного витамина D (колекальциферола**) в комбинации с БФ можно использовать альфакальцидол** в дозе 1 мкг, и это позволяет добиться положительного эффекта даже при предшествующей потере до 3% МПК при терапии в сочетании с колекальциферолом**[247, 248].*

Данные по эффективности препаратов для лечения остеопороза, полученные на основании регистрационных исследований, детально изложены в приложении А3.1 [162, 166, 177, 249, 250]. Показания, противопоказания и потенциальные нежелательные явления задокументированы в инструкциях к препаратам. Риски редких нежелательных явлений (атипичные переломы, остеонекроз челюсти) на фоне антирезорбтивной терапии значительно уступают потенциальной пользе на фоне лечения у пациентов с повышенным риском переломов [250].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

*Обязательным в программе лечения пожилых пациентов профилактика повторных переломов и оценка риска падений. Профилактика повторных переломов заключается в лечении заболевания, наиболее часто остеопороза, сопровождающего патологические переломы у пожилых пациентов. Выбор препарата для лечения остеопороза после патологического перелома осуществляется индивидуально среди зарегистрированных препаратов. Назначение антирезорбтивной терапии (БФ, деносумаб**) не влияет на длительность сращения перелома* [255]. *В экспериментальных исследованиях отмечено, что назначение терипаратида** ведет к значительному улучшению формирования костной мозоли и положительно влияет на сращение перелома, но эти данные не были официально подтверждены у человека* [255]. *Все препараты назначаются в комбинации с препаратами кальция и колекальциферола**. Кроме того, необходимо уделить внимание факторам риска падений и устранить потенциально модифицируемые факторы риска падений. Факторы риска падения сведены в Таблице 7* [256].

Таблица 7. Факторы риска падений [252]

Медицинские факторы риска	Старческий возраст Плохое зрение Саркопения Тревога и возбуждение Ортостатическая гипотензия Аритмии Прием некоторых лекарственных препаратов (опиоидные анальгетики, противоэпилептические препараты, психолептики, антигипертензивные средства) Депрессия Падения в анамнезе Плохое питание Дефицит витамина D Стрессовое недержание мочи
Неврологические	Энцефалопатия Болезнь Паркинсона Кифоз Нарушения баланса Головокружения Снижение чувствительности ног Эпилепсия Двигательные нарушения (перенесенный инсульт, мышечные заболевания и др.)
Факторы окружающей среды	Отсутствие удобных поручней/держателей в ванных комнатах, туалетных комнатах Отсутствие помощи при ходьбе («ходунки», трости) Скользкий пол Половики и другие препятствия на полу Плохое освещение Протянутые провода

В работе с пожилым пациентом необходимо влиять на модифицируемые факторы риска, такие как коррекция сниженной остроты зрения, уменьшение потребления лекарственных препаратов, которые снижают концентрацию внимания и негативно влияют на равновесие, а также повышение безопасности домашней обстановки (устранение скользких полов, препятствий, недостаточного освещения, неудобных/отсутствующих поручней) [255].

- Пациентам с болевым синдромом в спине на фоне остеопороза, болями, возникающими при осевой нагрузке, и при нарушении статики позвоночника (гиперкифозах) **рекомендуется** применение ортезов для уменьшения болевого синдрома [256–264].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

#При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80)

Комментарии: *Ортезы улучшают качество жизни, осанку и предотвращают увеличение угла кифоза [257, 258]. Ношение ортезов или корректоров осанки рекомендуется в постоянном или прерывистом режиме с обязательным освобождением от них в ночное время [259]. При множественных переломах возможно использование торако-люмбальных ортезов [260]. По индивидуальным показаниям возможно ношение корсетов-гиперэкстензоров [261, 262]. Однако следует понимать, что ортезы не являются методом лечения остеопороза, и в первую очередь необходимы для уменьшения болевого синдрома и более быстрой активизации пациента. Не следует рекомендовать ортез, если это не приносит облегчения боли пациенту и увеличения двигательной активности [258, 259]. Длительное ношение корсетов может привести к мышечной дистрофии, поэтому использование корсетов дольше 8–12 недель нежелательно [260–262].*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика остеопороза включает мероприятия, направленные на максимальный набор пика костной массы у детей и молодых людей, поддержание костной массы и предупреждение падений у здоровых людей старшей возрастной группы и профилактику падений и переломов у лиц с диагностированным переломом в анамнезе и с остеопорозом.

Физические нагрузки

- Физические упражнения с осевыми нагрузками (ходьба, бег, танцы, подвижные игры) **рекомендованы** для оптимального набора пика костной массы в юности и поддержания МПК у здоровых пожилых людей (составление плана проведения курса лечебной физкультуры; проведение контроля эффективности проведения занятий лечебной физкультурой) [265–267].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризуемые повышением активности остеобластов и снижением костной резорбции остеокластами* [268]. *При наборе пика костной массы оправданы осевые нагрузки, в то время как в пожилом возрасте предпочтительно использовать*

охранительный режим, избегать значительных осевых нагрузок, чтобы избежать патологических переломов тел позвонков.

Недостаток физической активности, а также избыточная физическая нагрузка в подростковом возрасте приводят к более низкому набору пиковой костной массы *[265]. Дети и молодые люди, ведущие активный образ жизни, имеющие более высокие показатели мышечной силы, достигают более высокого пика костной массы [265, 266]*.

- Умеренные силовые тренировки (пилатес, тай-чи, плавание и т.д.) **рекомендуются** для укрепления мышечного корсета, улучшения координации и качества жизни у пожилых пациентов с диагностированным остеопорозом (составление плана проведения курса лечебной физкультуры; проведение контроля эффективности проведения занятий лечебной физкультурой) [269, 270].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК [266]. Мета-анализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности* [271, 272].

Таким образом, в постменопаузе благоприятное влияние упражнений на МПК значительно меньше, чем у молодых, но физические нагрузки улучшают другие важные показатели, такие как равновесие и мышечная сила, что в конечном итоге благоприятно для уменьшения риска падений и снижения риска переломов [273–275].

Иммобилизация является важной причиной потери костной массы. При обездвиженности пациенты могут потерять больше костной массы в неделю, чем за год при обычной физической активности [276].

У пациентов пожилого возраста с тяжелым кифозом, дискомфортом в спине, и нестабильностью походки, план физической реабилитации должен фокусироваться на упражнениях без дополнительного отягощения, укрепления мышечного корсета спины и тренировки равновесия. Важным также может быть использование ортопедических Наиболее оптимальным являются занятия под контролем опытного специалиста по лечебной физкультуре.

С целью профилактики падений, улучшения координации и укрепления мышц можно включать силовые тренировки и другие упражнения с сопротивлением, такие как йога,

пилатес, тай-чи, плавание. Физиотерапия, например, электромиостимуляция, также может являться важным компонентом реабилитации после перелома [273]. *Эти же мероприятия целесообразно рассматривать для лиц с установленным остеопорозом, высоким риском перелома, однако без перелома в анамнезе.*

Витамин D и кальций

Витамин D важен для абсорбции кальция в кишечнике и для минерализации костной ткани. Основным источником витамина D в организме является его синтез в коже под действием ультрафиолетового облучения. Получение данного витамина из пищи в необходимом объеме затруднительно ввиду ограниченного числа продуктов, которые его содержат в значимом количестве [277, 278].

При этом исследования показывают, что особенности образа жизни с ограничением пребывания на солнце и использование активной защиты от его излучения (солнцезащитные кремы), являются одной из важных причин высокой мировой распространенности дефицита витамина D у населения. Подробно вопросы, касающиеся витамина D, изложены в соответствующих клинических рекомендациях [278].

- Лечение дефицита витамина D **рекомендуется** препаратом колекальциферола** при установленном его дефиците (уровень 25(OH)D в сыворотке крови ≤ 20 нг/мл) назначается курсом в лечебных дозах (оптимально колекальциферол 50 000 МЕ в неделю до 8 недель) с последующим переводом на профилактическую терапию колекальциферол 800-4000 МЕ в сутки [278–285].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии*: Длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к субоптимальной абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, снижением МПК и развитием остеопороза в ряде случаев в сочетании с остеомаляцией. Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон, что обуславливает предрасположенность к падениям лиц с дефицитом этого витамина* [286–288]. *Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D ввиду того, что это основная форма витамина D в циркуляции, имеет длительное время полужизни порядка 2–3 недель, отражает как поступление витамина D с пищей, приемом колекальциферола** и эргокальциферола, так и синтезированного в коже под воздействием ультрафиолетового облучения* [287, 289].

Таблица 8. Интерпретация концентраций 25(OH)D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов [286]

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомаляции, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение риска падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

*В связи с меньшей метаболической деградацией колекальциферола** (D_3) он общепризнан препаратом выбора при коррекции низких уровней витамина D* [286].

Таблица 9. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

	Доза колекальциферола**
Дефицит витамина D (25(OH)D менее 20 нг/мл)	
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь
2	7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь
Недостаточность витамина D (25(OH)D от 20 до 30 нг/мл)	
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь
2	7 000 МЕ в день - 4 недель внутрь
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл	
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь
2	7000-10000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь
3	50 000 МЕ однократно в месяц внутрь

*Дозы для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл, у лиц с ранее диагностированными низкими уровнями витамина D, как правило, выше профилактических и составляют не менее 1500–2000 МЕ колекальциферола** в сутки [280]. Ввиду наличия данных о повышении падений при приеме больших доз витамина D у лиц старше 65 лет, как для лечения дефицита витамина D, так и в профилактике с интермиттирующим приемом рекомендуется одномоментно принимать не более 50 000 МЕ колекальциферола особенно у старшей возрастной группы* [290–292].

- Пациентам **рекомендуется** достаточное потребление кальция с продуктами питания (Таблица 10) или прием препаратов кальция (карбоната) при его недостаточном содержании в пищевом рационе [286, 293–295].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии*: Витамин D способен активировать абсорбцию кальция в кишечнике и минерализацию скелета только при наличии адекватного поступления самого кальция. Назначение антирезорбтивной терапии может резко повысить потребность в кальции, необходимом для восстановления костной ткани, поэтому очень важно для профилактики/лечения патологии скелета наряду с предварительной коррекцией уровня витамина D обеспечить адекватное поступление кальция с пищей* [294].

При проведении рентгеноденситометрии в отчете рассчитывается показатель BMC, который отражает содержание кальция в костной ткани. Недостаточное поступление кальция может способствовать нарушению минерализации. Содержание кальция в продуктах питания сведено в Приложении А3.4.

Нормы потребления кальция для различных возрастных групп сведены в Таблице 10.

Таблица 10. Возрастные нормы потребления кальция [284]

Возрастная группа	**Норма потребления кальция (мг)**
Дети до 3 лет	700
Дети от 4 до 10 лет	1000
Дети от 10 до 13 лет	1300
Подростки от 13 до16 лет	1300
Лица старше 16 лет и до 50	1000
Женщины в постменопаузе или старше 50 лет	1000 – 1200
Беременные и кормящие грудью женщины	1000 – 1300

Для здорового населения нормы потребления кальция учитывают все источники: кальций с пищей и с добавками/препаратами кальция.

Кальций, обладая слабым антирезорбтивным действием, потенцирует эффект основных препаратов для лечения остеопороза, предотвращает гипокальциемию и рекомендуется при любых терапевтических режимах и схемах [295].

В некоторых странах проводится обогащение часто используемых продуктов кальцием (круп, соков, хлеба). В России подобная практика не распространена. Достаточным суточным потреблением кальция с продуктами питание считается присутствие в рационе не менее трех порций молочных продуктов в день. К одной порции можно отнести 30 г сыра, 100 г творога, 150 г йогурта, 200 мл молока [293].

Использование пищевых добавок кальция рекомендуется в случаях, когда невозможно достичь необходимого потребления кальция с пищевыми продуктами.

*В мета-анализе 17 исследований, продолжавшихся до трех лет, более 50 000 пациентов получали монотерапию препаратами кальция или в сочетании с колекальциферолом**. В результате изолированного приема кальция отмечено снижение риска переломов разных локализаций, включая позвонки, бедренную кость и предплечье, на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,8–0,95). Добавление колекальциферола** не приводило к существенному снижению риска переломов: на фоне приема кальция риск снижался на 10%, в комбинации с колекальциферолом** – на 13%. Примечательно, что в исследованиях с хорошим комплаенсом (>80%) отмечалось наибольшее снижение риска переломов, достигающее 24%* [273]. *Другой объединенный анализ 68 500 пациентов, получавших только колекальциферол**, не показал снижения риска переломов. Но комбинация препаратов кальция с колекальциферолом** снижала риск всех переломов на 12% (p=0,025) и переломов бедренной кости – на 26% (p=0,005)* [280].

- Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол**, кальцитриол**) **рекомендованы** в группах пациентов с относительными или абсолютными показаниями для их назначения (Таблица 11), а также могут быть рекомендованы у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией для улучшения МПК [296].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии*: Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D сведены в Таблице 11.*

Таблица 11. Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D [296]

Абсолютные	Относительные
Терминальная хроническая почечная недостаточность Гипопаратиреоз Псевдогипопаратиреоз Выраженная гипокальциемия	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин Возраст старше 65 лет Высокий риск падений у пожилых пациентов Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение БФ или деносумабом** в сочетании с колекальциферолом** не было достаточно эффективным

*Активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с колекальциферолом** для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ* [296]. *Вместе с тем, при установленном*

дефиците 25(OH)D, компенсация дефицита нативного витамина D является обязательным этапом лечения и проводится, в том числе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности [297]*, и диабетической нефропатией* [298]. *Необходимо помнить, что активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови ввиду их структурных отличий от колекальциферола**, а также их быстрой деградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови. Кроме того, эти препараты ввиду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии могут назначаться только под врачебным контролем уровней кальция в крови и в ряде случаев в моче (при нормальной скорости клубочковой фильтрации). С осторожностью также следует назначать активные метаболиты витамина D и их аналоги одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола** выше профилактической (более 800–1000 МЕ в сутки)* [286].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

МГТ одобрена для профилактики постменопаузального остеопороза, облегчения вазомоторных симптомов и вульвовагинальной атрофии, ассоциированных с менопаузой [266]. *Женщины, у которых не было гистерэктомии, нуждаются в МГТ, содержащей прогестагены для протекции эндометрия.*

- МГТ **рекомендуется** для профилактики остеопороза у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью постменопаузы до 10 лет. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы МГТ: по мере увеличения возраста женщины снижать дозу препарата и проводить ежегодную оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае [299–302].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии*: Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона**. В исследовании 'The Woman's Health Initiative (WHI)" выявили, что применение МГТ в течение пяти лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедренной кости на 34%, а внепозвоночных переломов на 23%* [299].

Хотя МГТ предотвращает переломы в любом возрасте после наступления менопаузы, важен возраст начала МГТ. В возрасте 50–60 лет, или в течение 10 лет после наступления менопаузы, преимущества МГТ с наибольшей вероятностью превосходят какой-либо риск, МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии. Не следует начинать МГТ в возрасте после 60 лет. Однако отсутствуют обязательные ограничения продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения [299, 301].

Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЭЭ) и трансдермальном применении доз, которые ниже стандартных [302].

Нежелательные явления, ассоциированные с применением МГТ

*Глобальное исследование МГТ (WHI) продемонстрировало повышение риска ИБС, инсульта, инвазивного рака молочной железы, ТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей в течение 5-ти лет лечения стандартными дозами КЭЭ и медроксипрогестерона*** [300]. *Однако последующий ре-анализ этих данных не подтвердил увеличения риска ИБС у женщин в возрасте до 60 лет, начавших лечение в первые 10 лет постменопаузы, в то время как повышенные риски рака молочной железы, инсульта и тромбоэмболии сохранялись, однако не были столь драматичными. Абсолютный риск инсульта, рака молочной железы у женщин моложе 60 лет был низким. В подгруппе женщин после гистерэктомии, получавших монотерапию эстрогенами в возрасте до 60 лет с длительностью менопаузы до 10 лет в WHI, отмечено снижение риска рака молочной железы, ИБС и общей смертности в течение 7 лет лечения* [300]. *Мета-анализ и данные наблюдательных исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбоэмболии и ишемического инсульта при использовании трансдермальной МГТ* [302].

Кратность необходимых обследований в рамках диспансерного наблюдения

Ввиду отношения остеопороза к хроническим возраст-ассоциированным заболеваниям, пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении.

- Всем пациентам (женщины в постменопаузе и мужчины старше 50 лет) **рекомендуется** проводить ежегодное физикальное обследование, включающее измерение роста, массы тела, оценку формы грудной клетки и осанки, наличия складок кожи на задней поверхности спины для выявления клинических признаков компрессионных переломов тел позвонков [1–3].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При фиксации результатов роста необходимо уточнить результат предыдущего измерении роста. При снижении роста на 2 см и более с предыдущего измерения необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тел(а) позвонка.*

Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков. Эти физикальные признаки не отличаются у мужчин и женщин.

При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки представлены на Рисунке 1 и являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

- Исследование общего (клинического) анализа крови и уровня биохимических параметров крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы, витамина D, **рекомендуется** проводить не реже 1 раза в год, а также при неэффективности ранее назначенной терапии [2, 38–43].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Результаты лабораторного исследования позволяют установить другую причину повышенной хрупкости скелета и уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии (например, гипокальциемия является противопоказанием к назначению БФ и деносумаба**, гиперкальциемия и повышение активности щелочной фосфатазы являются противопоказанием для назначения терипаратида** и т.д.). Когортные исследования показали, что до 15–30% пациентов могут иметь другие заболевания, приводящие к остеопорозу или усугубляющие его течение [40–42]. Лабораторные исследования следует повторять при неэффективности терапии ввиду возможности развития сочетанных заболеваний или дефицита витамина D как причины недостаточного ответа на лечение [2, 43]. Выявление анемии и ускоренного СОЭ*

позволяют заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета, или причину вторичного остеопороза, а также причины неэффективности терапии.

- **Рекомендуется** определение С-концевого телопептида в крови, и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови (маркера резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии, соответственно) пациентам, получающим лечение остеопороза, исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии и в последующем 1 раз в 12 месяцев для оценки эффективности терапии [44–51].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *До 50% случаев неэффективности терапии обусловлены недостаточной приверженностью пациентов, что включает в себя не только отказ от приема препарата, но и не соблюдение режима и правил приема таблетированных бифосфонатов (БФ) или ежедневных инъекций терипаратида**. Снижение маркеров костной резорбции у пациентов, получающих БФ, коррелировало с прибавкой МПК и в ряде случаев независимо определяло снижение риска переломов [52–56]. Также повышение P1NP в ответ на терапию терипаратидом** является предиктором прироста МПК [57]. Исследование маркеров в ходе терапии позволяет отследить приверженность к лечению. Мета-анализ 171063 пациентов, которые наблюдались в течение 1–2,5 лет, показал 46% снижение риска переломов у пациентов с хорошей комплаентностью по сравнению с теми, кто не в полной мере выполнял рекомендацию врача [58]. Оправдано исследовать уровень маркеров костного ремоделирования исходно и затем через 3 месяца терапии, ожидая как минимум 30% изменение [59]*

- Проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости **рекомендуется** для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у пациентов с ранее установленным остеопорозом и перерывом в лечении с временным интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования [51, 120, 129, 130].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Согласно всем проведенным исследованиям, рентгеноденситометрия (DXA) является наиболее точным методом мониторинга терапии, доказавшим связь изменений на фоне терапии со снижением риска переломов при применении*

зарегистрированных препаратов для лечения остеопороза, поэтому этот метод используется для динамического контроля, но не чаще 1 раза в 12 месяцев [131].

- Пациентам с болевым синдромом в спине**,** снижением роста на 2 см при регулярном медицинском контроле, принимающим глюкокортикоиды, с диагностированными переломами другой локализации **рекомендуется** проведение рентгенографии позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4-L5) в боковой проекции [29, 75-81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Компрессионные переломы тел позвонков могут протекать без выраженного болевого синдрома. Кроме того, клинические проявления перелома неспецифичны и могут быть расценены как другая причина боли в спине. Вместе с тем, до 20% пациентов, испытавших патологический перелом тела позвонка, перенесут второй перелом уже в течение следующего года [71, 72]. Поэтому необходимо активное выявление компрессионных переломов тел позвонков с направлением на исследование пациентов, у которых вероятность наличия перелома высока.*

В качестве альтернативы рентгенологическому исследованию исходно может быть выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография позвоночника Th4-L5 с прицельным анализом высоты тел позвонков. Кроме того, при наличии программного обеспечения возможно проведение рентгеновской морфометрии в ходе остеоденситометрии для первичной оценки наличия патологических переломов тел позвонков.

6. Организация оказания медицинской помощи

Остеопороз является системным хроническим заболеванием, поэтому, как правило, ведение таких пациентов осуществляется в амбулаторном порядке. Однако в некоторых случаях показана плановая госпитализация для проведения дифференциальной диагностики остеопороза и подбора терапии при тяжелом течении заболевания с множественными переломами, развитии новых патологических переломов на фоне проводимой терапии, а также при наличии костной патологии у пациентов молодого возраста.

С целью своевременного назначения терапии остеопороза и обеспечения длительного наблюдения за пациентами 50 лет и старше для снижения риска переломов **рекомендуется** создавать службы профилактики переломов (СППП) [35, 36, 303–310]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80) и лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями КР патологические переломы, осложняющие остеопороз.

После возникновения низкоэнергетического перелома риск последующих увеличивается в 2–3 раза [311, 312]. Около 50% переломов проксимального отдела бедра происходит у лиц, получивших ранее перелом из-за остеопороза [312, 313]. При этом антиостеопоротическое лечение в рутинной практике назначается менее чем у 20% пациентов [308, 314]. В случае наблюдения таких пациентов в рамках СППП в проведенных исследованиях было показано снижение числа повторных переломов до 40% [35, 36, 303, 315, 316], а также снижение летальности [303, 304, 312, 315, 316] и высокая экономическая эффективность [305, 306].

Для организации эффективно работающей СППП необходимо учитывать следующие аспекты: 1) Клиническая и экономическая эффективность показана только при наличии в штате СППП выделенного координатора-медсестры, обеспечивающего маршрутизацию пациентов с переломами [307]. 2) Необходимо организовать систему систематического и активного выявления всех пациентов 50 лет и старше с новыми низкоэнергетическими переломами. 3) Должно быть организовано обследование пациента (или направление на это обследование в другие медицинские учреждения) для оценки риска повторных переломов с целью выявления пациентов с высоким риском. Для этого рекомендуется использовать оценку 10-летнего абсолютного риска переломов FRAX и/или остеоденситометрию. Также требуется обеспечить обследование для поиска вторичных причин остеопороза и для оценки риска падений. Так как риск получения повторного перелома наибольший в первые месяцы после случившегося перелома, обследование рекомендуется проводить в первые 3 месяца. 4) Обучение пациентов проводится для повышения приверженности к лечению и снижения риска падений. 5) После проведения оценок должны применяться медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, включая меры по снижению риска падений. Было показано, что при назначении патогенетического лечения в срок до 3-х месяцев после перелома достоверно снижается частота повторных переломов и хирургических вмешательств по поводу переломов по сравнению с теми пациентами, кому лечение было отложено на более поздние сроки [317]. *6) Следует обеспечить длительное наблюдение за пациентом в СППП или направление для этого к врачам первичного звена или врачам-специалистам. 7) Данные обо всех пациентах,*

выявленных в СППП, должны поступать в базу данных. Для оптимизации оказания помощи необходимо обеспечить качество работы СППП, что включает в себя сбор данных и контроль.

Комментарии: При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (М80) и лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями КР патологические переломы, осложняющие остеопороз.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) Наличие двух и более компрессионных переломов тел позвонков;
2) Наличие одного и более компрессионных переломов тел позвонков в сочетании внепозвоночными патологическими переломами в анамнезе;
3) Наличие патологического перелома у пациентов молодого возраста (менее 50 лет).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Установления типа остеопороза: первичный или вторичный;
2) Оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена, МПК и исключение других переломов;
4) Выбор тактики лечения пациента.

Одним из осложнений остеопороза является патологический перелом бедренной кости, который требует экстренной госпитализации и хирургического лечения у врача-травматолога-ортопеда в течение 48 часов с последующей активизацией пациента.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1) Патологический перелом бедренной кости.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Проведение хирургического лечения перелома бедренной кости;
2) Активизация пациента в пределах палаты с опорой на «ходунки».

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Наибольшее влияние на течение и исход остеопороза, профилактику переломов оказывает приверженность пациента медикаментозной терапии. Лекарственные препараты для лечения остеопороза снижают риск развития переломов только при их регулярном приеме в сочетании с добавками препаратов кальция и препаратов витамина D и его аналогов. Продолжительность и последовательность терапии, преемственность между врачами хирургического и терапевтического профилей изложены в разделе «Лечение,

включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения».

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов с использованием алгоритма FRAX среди впервые обратившихся женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет	Да/нет
2.	Выполнена стандартная рентгенография позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4-L5) в боковой проекции пациентам: - с болевым синдромом в спине; - пациентам с длительно некомпенсированным СД 2 типа или на инсулинотерапии; - снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле; - принимающим глюкокортикоиды; - с диагностированными переломами другой локализации;	Да/нет
3.	Проведена двухэнергетическая рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов для диагностики остеопороза	Да/нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови при впервые установленном диагнозе остеопороз или при неэффективности терапии остеопороза	Да/нет
5.	Выполнен биохимический анализ крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы при впервые установленном диагнозе остеопороз или при неэффективности терапии остеопороза	Да/нет
6.	Назначено патогенетическое лечение остеопороза (БФ или деносумаб** или терипаратид** или ромосозумаб) в сочетании с препаратами кальция и колекальциферолом** всем лицам с установленным диагнозом остеопороз	Да/нет
7.	Проведена двухэнергетическая рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у пациентов с ранее установленным остеопорозом с	Да/нет

	временным интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования *ИЛИ* определение С-концевого телопептида в крови, и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови (маркера резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии, соответственно) пациентам, получающим лечение остеопороза исходно и через 3 месяца (или 12 меяцев) от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии.	

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древаль А.В., Загородний Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426.

2. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., Kleerekoper M., Lewiecki E.M., Miller P.D., Narula H.S., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S.J., Watts N.B. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016 // Endocrine Practice. — 2016. — Vol. 22. — P. 1-42.

3. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis International. — 2019. — Vol. 30. — No. 1. — P. 3-44.

4. Raman-Wilms L. Book Review: Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis // Annals of Pharmacotherapy. — 1999. — Vol. 33. — Book Review. — No. 12. — P. 1377-1378.

5. Kanis J.A., Diseases W.H.O.C. for M.B. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level : WHO Scientific Group Technical Report. — WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, 2008.

6. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis // The American Journal of Medicine. — 1993. — Vol. 94. — Consensus development conference. — No. 6. — P. 646-650.

7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003.

8. Lesnyak O.M. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. — 2011. — Vol. 14. — No. 2. — P. 3-6.

9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз - от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. Проблемы Эндокринологии. 2011;57(1):35-45. https://doi.org/10.14341/probl201157135-45.

10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Давтян В.Г., Пилюкова Р.И., Романова М.А., Синицина О.С Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Форум остеопороза, 23-25 сентября, 2012; Санкт-Петербург. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века»; 23–27.

11. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). Остеопороз и остеопатии. 2002;1:8-11.

12. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология. 2016; 10 (3): 29-34.

13. Бахтиярова С.А., Бортник С.Б., Лесняк О.М., Кузнецова Н.Л. Сравнительная оценка социальных последствий перелома проксимального отдела бедра и инфаркта миокарда у пациентов старшего возраста. Остеопороз и остеопатии. 2003; С.45.

14. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V., Johansson H., McCloskey E., Kanis J.A. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Archives of Osteoporosis. — 2012. — Vol. 7. — No. 1-2. — P. 67-73.

15. Cosman F., De Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporosis International. — 2014. — Vol. 25. — No. 10. — P. 2359-2381.

16. Shepstone L., Lenaghan E., Cooper C., Clarke S., Fong-Soe-Khioe R., Mitchell N., et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial // The Lancet. — 2018. — Vol. 391. — Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP). — No. 10122. — P. 741-747.

17. Turner D.A., Khioe R.F.S., Shepstone L., Lenaghan E., Cooper C., Gittoes N., Harvey N.C., Holland R., Howe A., McCloskey E., O'Neill T.W., Torgerson D., Fordham R., the SCOOP Study Team The Cost-Effectiveness of Screening in the Community to Reduce Osteoporotic Fractures in Older Women in the UK: Economic Evaluation of the SCOOP Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2018. — Vol. 33. — The Cost-Effectiveness of Screening in the Community to Reduce Osteoporotic Fractures in Older Women in the UK. — No. 5. — P. 845-851.

18. Hippisley-Cox J., Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores // BMJ. — 2009. — Vol. 339. — Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales. — No. nov19 1. — P. b4229-b4229.

19. Hoff M., Meyer H.E., Skurtveit S., Langhammer A., Søgaard A.J., Syversen U., Dhainaut A., Skovlund E., Abrahamsen B., Schei B. Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway // Osteoporosis International. — 2017. — Vol. 28. — Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population. — No. 10. — P. 2935-2944.

20. CaMos Research Group, Fraser L.-A., Langsetmo L., Berger C., Ioannidis G., Goltzman D., Adachi J.D., Papaioannou A., Josse R., Kovacs C.S., Olszynski W.P., Towheed T., Hanley D.A., Kaiser S.M., Prior J., Jamal S., Kreiger N., Brown J.P., Johansson H., Oden A., McCloskey E., Kanis J.A., Leslie W.D. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool. — No. 3. — P. 829-837.

21. Leslie W.D., Lix L.M., Johansson H., Oden A., McCloskey E., Kanis J.A. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: Fracture prediction and model calibration // Journal of Bone and Mineral Research. — 2010. — Vol. 25. — Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool. — No. 11. — P. 2350-2358.

22. Jiang X., Gruner M., Trémollieres F., Pluskiewicz W., Sornay-Rendu E., Adamczyk P., Schnatz P.F. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis // Bone. — 2017. — Vol. 99. — Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds. — P. 20-25.

23. Marques A., Ferreira R.J.O., Santos E., Loza E., Carmona L., Da Silva J.A.P. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2015. — Vol. 74. — The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools. — No. 11. — P. 1958-1967.
24. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., McCloskey E. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporosis International. — 2008. — Vol. 19. — No. 4. — P. 385-397.
25. Гладкова Е.Н., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Мягкова М.А., Баранова И.А., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Заводовский Б.В., Косматова О.В., Оттева Э.Н., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Сулейманова А.К., Торопцова Н.В., Цориев Т.Т., Лесняк О.М. Разработка порога вмешательства для мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX: консенсус экспертов Российской ассоциации по остеопорозу. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):320–329.
26. Lindsay R. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — No. 3. — P. 320.
27. Gehlbach S., Saag K.G., Adachi J.D., Hooven F.H., Flahive J., Boonen S., Chapurlat R.D., Compston J.E., Cooper C., Díez-Perez A., Greenspan S.L., LaCroix A.Z., Netelenbos J.C., Pfeilschifter J., Rossini M., Roux C., Sambrook P.N., Silverman S., Siris E.S., Watts N.B., Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women // Journal of Bone and Mineral Research. — 2012. — Vol. 27. — Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures. — No. 3. — P. 645-653.
28. Edwards B.J., Bunta A.D., Simonelli C., Bolander M., Fitzpatrick L.A. Prior Fractures are Common in Patients with Subsequent Hip Fractures // Clinical Orthopaedics & Related Research. — 2007. — Vol. 461. — P. 226-230.
29. Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wasnich R.D. Pre-Existing Fractures and Bone Mass Predict Vertebral Fracture Incidence in Women // Annals of Internal Medicine. — 1991. — Vol. 114. — No. 11. — P. 919-923.
30. Gallagher J.C., Genant H.K., Crans G.G., Vargas S.J., Krege J.H. Teriparatide Reduces the Fracture Risk Associated with Increasing Number and Severity of Osteoporotic Fractures // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — No. 3. — P. 1583-1587.

31. Marcus R., Wang O., Satterwhite J., Mitlak B. The Skeletal Response to Teriparatide Is Largely Independent of Age, Initial Bone Mineral Density, and Prevalent Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — No. 1. — P. 18-23.
32. Kanis J.A., Barton I.P., Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture // Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — No. 5. — P. 475-482.
33. Johnell O., Kanis J.A., Black D.M., Balogh A., Poor G., Sarkar S., Zhou C., Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — No. 5. — P. 764-772.
34. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX® // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — No. 8. — P. 2347-2355.
35. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Johansson H., Oden A., Delmas P., Eisman J., Fujiwara S., Garnero P., Kroger H., McCloskey E.V., Mellstrom D., Melton L.J., Pols H., Reeve J., Silman A., Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk // Bone. — 2004. — Vol. 35. — No. 2. — P. 375-382.
36. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., Abbott T.A., Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2000. — Vol. 15. — Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures. — No. 4. — P. 721-739.
37. Schousboe J.T., Ensrud K.E., Nyman J.A., Kane R.L., Melton L.J. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy // Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — No. 12. — P. 1883-1893.
38. Gallagher J.C., Sai A.J. Is screening for secondary causes of osteoporosis worthwhile? // Nature Reviews Endocrinology. — 2010. — Vol. 6. — No. 7. — P. 360-362.
39. Barzel US. Recommended testing in patients with low bone density. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3): 1404–1405. doi: 10.1210/jc.2002-021951.

40. Tannenbaum C., Clark J., Schwartzman K., Wallenstein S., Lapinski R., Meier D., Luckey M. Yield of Laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2002. — Vol. 87. — No. 10. — P. 4431-4437.
41. Cerdá Gabaroi D., Peris P., Monegal A., Albaladejo C., Martínez M.Á., Muxí Á., Martínez De Osaba M.J., Surís X., Guañabens N. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis // Menopause. — 2010. — Vol. 17. — No. 1. — P. 135-139.
42. Deutschmann H.A., Weger M., Weger W., Kotanko P., Deutschmann M.J., Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density // Journal of Internal Medicine. — 2002. — Vol. 252. — Search for occult secondary osteoporosis. — No. 5. — P. 389-397.
43. Priemel M., Von Domarus C., Klatte T.O., Kessler S., Schlie J., Meier S., Proksch N., Pastor F., Netter C., Streichert T., Püschel K., Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // Journal of Bone and Mineral Research. — 2010. — Vol. 25. — Bone mineralization defects and vitamin D deficiency. — No. 2. — P. 305-312.
44. Eastell R., Barton I., Hannon R., Chines A., Garnero P., Delmas P. Relationship of Early Changes in Bone Resorption to the Reduction in Fracture Risk With Risedronate // Journal of Bone and Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — No. 6. — P. 1051-1056.
45. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in Bone Density and Turnover Explain the Reductions in Incidence of Nonvertebral Fractures that Occur during Treatment with Antiresorptive Agents // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2002. — Vol. 87. — No. 4. — P. 1586-1592.
46. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.-P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., Rodriguez-Portales J.A., Downs R.W., Gupta J., Santora A.C., Liberman U.A. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women // New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 350. — No. 12. — P. 1189-1199.
47. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R., Flex Research Group F.T. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. — No. 24. — P. 2927.

48. Delmas PD., Eastell R., Garnero P., Seibel MJ., Stepan J., Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation] The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11 Suppl 6: 2-17. doi: 10.1007/s001980070002.
49. for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group, Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A., McClung M., Morris H.A., Silverman S., Trenti T., Wahl D.A., Cooper C., Kanis J.A. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment. — No. 2. — P. 391-420.
50. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover, Johansson H., Odén A., Kanis J.A., McCloskey E.V., Morris H.A., Cooper C., Vasikaran S. A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture // Calcified Tissue International. — 2014. — Vol. 94. — No. 5. — P. 560-567.
51. Bauer D.C., Black D.M., Bouxsein M.L., Lui L.-Y., Cauley J.A., De Papp A.E., Grauer A., Khosla S., McCulloch C.E., Eastell R., for the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression // Journal of Bone and Mineral Research. — 2018. — Vol. 33. — Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs. — No. 4. — P. 634-642.
52. Ravn P., Hosking D., Thompson D., Cizza G., Wasnich R.D., McClung M., Yates A.J., Bjarnason N.H., Christiansen C. Monitoring of Alendronate Treatment and Prediction of Effect on Bone Mass by Biochemical Markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study1 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 1999. — Vol. 84. — No. 7. — P. 2363-2368.
53. Fink E., Cormier C., Steinmetz P., Kindermans C., Le Bouc Y., Souberbielle J.-C. Differences in the Capacity of Several Biochemical Bone Markers to Assess High Bone Turnover in Early Menopause and Response to Alendronate Therapy: // Osteoporosis International. — 2000. — Vol. 11. — Differences in the Capacity of Several Biochemical Bone Markers to Assess High Bone Turnover in Early Menopause and Response to Alendronate Therapy. — No. 4. — P. 295-303.

54. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J., Thompson D.E., Ewing S.K., Delmas P.D., for the Fracture Intervention Trial Study Group Change in Bone Turnover and Hip, Non-Spine, and Vertebral Fracture in Alendronate-Treated Women: The Fracture Intervention Trial // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — Change in Bone Turnover and Hip, Non-Spine, and Vertebral Fracture in Alendronate-Treated Women. — No. 8. — P. 1250-1258.

55. For the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE), Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H., Skag A., Stakkestad J.A., Emkey R., Gilbride J., Schimmer R.C., Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study // Osteoporosis International. — 2004. — Vol. 15. — Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk. — No. 10. — P. 792-798.

56. Reginster J.-Y., Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis // Current Drug Metabolism. — 2006. — Vol. 7. — No. 7. — P. 827-836.

57. Krege J.H., Lane N.E., Harris J.M., Miller P.D. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis // Osteoporosis International. — 2014. — Vol. 25. — No. 9. — P. 2159-2171.

58. Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J., Rubio B., Alcazar R., Amate J.M. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis // Osteoporosis International. — 2010. — Vol. 21. — Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk. — No. 11. — P. 1943-1951.

59. Bergmann P., Body J.-J., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J.-P., Goemaere S., Kaufman J.-M., Reginster J.-Y., Gangji V., Members of the Advisory Board on Bone Markers Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // International Journal of Clinical Practice. — 2009. — Vol. 63. — Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis. — No. 1. — P. 19-26.

60. Burch J., Rice S., Yang H., Neilson A., Stirk L., Francis R., Holloway P., Selby P., Craig D. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups // Health Technology Assessment. — 2014. — Vol. 18. — Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment. — No. 11.
61. Dresner-Pollak R., Parker R.A., Poku M., Thompson J., Seibel M.J., Greenspan S.L. Biochemical Markers of Bone Turnover Reflect Femoral Bone Loss in Elderly Women // Calcified Tissue International. — 1996. — Vol. 59. — No. 5. — P. 328-333.
62. Dr. Ross P.D., Knowlton W. Rapid Bone Loss Is Associated with Increased Levels of Biochemical Markers // Journal of Bone and Mineral Research. — 1998. — Vol. 13. — No. 2. — P. 297-302.
63. Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. // BMJ. — 1991. — Vol. 303. — Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis. — No. 6808. — P. 961-964.
64. Garnero P., Sornay-Rendu E., Duboeuf F., Delmas P.D. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 1999. — Vol. 14. — Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years. — No. 9. — P. 1614-1621.
65. Tian A., Ma J., Feng K., Liu Z., Chen L., Jia H., Ma X. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. — 2019. — Vol. 14. — Reference markers of bone turnover for prediction of fracture. — No. 1. — P. 68.
66. Schousboe J.T., Bauer D.C., Nyman J.A., Kane R.L., Melton L.J., Ensrud K.E. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy // Osteoporosis International. — 2007. — Vol. 18. — No. 2. — P. 201-210.
67. Boonen S., Body J.-J., Boutsen Y., Devogelaer J.-P., Goemaere S., Kaufman J.-M., Rozenberg S., Reginster J.-Y. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis. — No. 3. — P. 239-254.

68. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K., Rosenberg E., Santora A., Barrett-Connor E., Black D.M. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate // Journal of Bone and Mineral Research. — 2013. — Vol. 28. — No. 6. — P. 1319-1327.
69. Bauer D.C., Schwartz A., Palermo L., Cauley J., Hochberg M., Santora A., Cummings S.R., Black D.M. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study // JAMA Internal Medicine. — 2014. — Vol. 174. — Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy. — No. 7. — P. 1126.
70. Cosman F., Cauley J.A., Eastell R., Boonen S., Palermo L., Reid I.R., Cummings S.R., Black D.M. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment? // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2014. — Vol. 99. — Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid. — No. 12. — P. 4546-4554.
71. Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C., Santora A., Delmas P., Ewing S.K., Black D.M. Pretreatment Levels of Bone Turnover and the Antifracture Efficacy of Alendronate: The Fracture Intervention Trial // Journal of Bone and Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — Pretreatment Levels of Bone Turnover and the Antifracture Efficacy of Alendronate. — No. 2. — P. 292-299.
72. Seibel M.J., Naganathan V., Barton I., Grauer A. Relationship Between Pretreatment Bone Resorption and Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Risedronate // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — No. 2. — P. 323-329.
73. Yamamoto T., Tsujimoto M., Hamaya E., Sowa H. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 μg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Metabolism. — 2013. — Vol. 31. — No. 2. — P. 199-205.
74. Kanis JA., Melton LJ., Christiansen C., Johnston CC., Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 9(8): 1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
75. Nevitt M.C., Ettinger B., Black D.M., Stone K., Jamal S.A., Ensrud K., Segal M., Genant H.K., Cummings S.R. The Association of Radiographically Detected Vertebral Fractures with Back Pain and Function: A Prospective Study // Annals of Internal Medicine. — 1998. — Vol. 128. — The Association of Radiographically Detected Vertebral Fractures with Back Pain and Function. — No. 10. — P. 793-800.

76. Fink H.A., Litwack-Harrison S., Ensrud K.E., Shen J., Schousboe J.T., Cawthon P.M., Cauley J.A., Lane N.E., Taylor B.C., Barrett-Connor E., Kado D.M., Cummings S.R., Marshall L.M., for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2017. — Vol. 32. — Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men. — No. 11. — P. 2263-2268.

77. Yamamoto M., Yamaguchi T., Yamauchi M., Kaji H., Sugimoto T. Diabetic Patients Have an Increased Risk of Vertebral Fractures Independent of BMD or Diabetic Complications // Journal of Bone and Mineral Research. — 2009. — Vol. 24. — No. 4. — P. 702-709.

78. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., Hanley D.A., Cline G., Ioannidis G., Hodsman A., Josse R.G., Kendler D., Olszynski W.P., Ste. Marie L.-G., Eastell R. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures // Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — No. 4. — P. 403-410.

79. Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N., Martineau P., Lix L.M., Johansson H., McCloskey E.V., Harvey N.C., Kanis J.A. Measured height loss predicts incident clinical fractures independently from FRAX: a registry-based cohort study // Osteoporosis International. — 2020. — Vol. 31. — Measured height loss predicts incident clinical fractures independently from FRAX. — No. 6. — P. 1079-1087.

80. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // Rheumatology. — 2000. — Vol. 39. — Oral corticosteroids and fracture risk. — No. 12. — P. 1383-1389.

81. Byberg L., Gedeborg R., Cars T., Sundström J., Berglund L., Kilander L., Melhus H., Michaëlsson K. Prediction of fracture risk in men: A cohort study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2012. — Vol. 27. — Prediction of fracture risk in men. — No. 4. — P. 797-807.

82. Dede A.D., Tournis S., Dontas I., Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk // Metabolism. — 2014. — Vol. 63. — No. 12. — P. 1480-1490.

83. Xu W., Perera S., Medich D., Fiorito G., Wagner J., Berger L.K., Greenspan S.L. Height loss, vertebral fractures, and the misclassification of osteoporosis // Bone. — 2011. — Vol. 48. — No. 2. — P. 307-311.

84. Kamimura M., Nakamura Y., Sugino N., Uchiyama S., Komatsu M., Ikegami S., Kato H., Taguchi A. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older: a cross-sectional survey // Scientific Reports. — 2016. — Vol. 6. — Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older. — No. 1. — P. 29199.
85. Mikula A.L., Hetzel S.J., Binkley N., Anderson P.A. Validity of height loss as a predictor for prevalent vertebral fractures, low bone mineral density, and vitamin D deficiency // Osteoporosis International. — 2017. — Vol. 28. — No. 5. — P. 1659-1665.
86. Genant HK., Wu CY., van Kuijk C., Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 2009; 8(9): 1137–1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
87. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // Osteoporosis International. — 2003. — Vol. 14. — No. S3. — P. 43-55.
88. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures // European Journal of Radiology. — 2012. — Vol. 81. — No. 7. — P. 1630-1636.
89. Baum T., Karampinos D., Liebl H., Rummeny E., Waldt S., Bauer J. High-Resolution Bone Imaging for Osteoporosis Diagnostics and Therapy Monitoring Using Clinical MDCT and MRI // Current Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 20. — No. 38. — P. 4844-4852.
90. Петряйкин А.В., Белая Ж.Е., Киселева А.Н., Артюкова З.Р., Беляев М.Г., Кондратенко В.А. и др . Технология искусственного интеллекта для распознавания компрессионных переломов позвонков с помощью модели морфометрического анализа, основанной на сверточных нейронных сетях. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(5):48-60.
91. Smets J., Shevroja E., Hügle T., Leslie W.D., Hans D. Machine Learning Solutions for Osteoporosis—A Review // Journal of Bone and Mineral Research. — 2020. — Vol. 36. — No. 5. — P. 833-851.
92. Zakharov A., Pisov M., Bukharaev A., Petraikin A., Morozov S., Gombolevskiy V., Belyaev M. Interpretable vertebral fracture quantification via anchor-free landmarks localization // Medical Image Analysis. — 2023. — Vol. 83. — P. 102646.

93. Petraikin A.V., Pickhardt P.J., Belyaev M.G., Belaya Z.E., Pisov M.E., Bukharaev A.N., Zakharov A.A., Kudryavtsev N.D., Bobrovskaya T.M., Semenov D.S., Akhmad E.S., Artyukova Z.R., Abuladze L.R., Nizovtsova L.A., Blokhin I.A., Vladzymyrskyy A.V., Vasilev Y.A. Opportunistic screening for osteoporosis using artificial intelligence-based morphometric analysis of chest computed tomography images: a retrospective multicenter study in Russia leveraging the COVID-19 pandemic // Asian Spine Journal. — 2025. — Opportunistic screening for osteoporosis using artificial intelligence-based morphometric analysis of chest computed tomography images.

94. Jiang G., Eastell R., Barrington N.A., Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis // Osteoporosis International. — 2004. — Vol. 15. — No. 11. — P. 887-896.

95. Grigoryan M., Guermazi A., Roemer F.W., Delmas P.D., Genant H.K. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures // European Spine Journal. — 2003. — Vol. 12. — No. 0. — P. S104-S112.

96. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant H (2010) Vertebral fracture initiative, Part II, radiological assessment of vertebral fracture. http://www.iofbonehealthorg/what-we-do/training-andeducation/educational-slide-kits/vertebral-fracture-teachingprogram.

97. Burns J.E., Yao J., Summers R.M. Vertebral Body Compression Fractures and Bone Density: Automated Detection and Classification on CT Images // Radiology. — 2017. — Vol. 284. — Vertebral Body Compression Fractures and Bone Density. — No. 3. — P. 788-797.

98. Papadakis A.E., Karantanas A.H., Papadokostakis G., Petinellis E., Damilakis J. Can abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis? // European Radiology. — 2009. — Vol. 19. — No. 1. — P. 172-176.

99. Papadakis A.E., Karantanas A.H., Papadokostakis G., Damilakis J. Assessment of the morpho-densitometric parameters of the lumbar pedicles in osteoporotic and control women undergoing routine abdominal MDCT examinations // Journal of Bone and Mineral Metabolism. — 2011. — Vol. 29. — No. 3. — P. 352-358.

100. Baum T., Grande Garcia E., Burgkart R., Gordijenko O., Liebl H., Jungmann P.M., Gruber M., Zahel T., Rummeny E.J., Waldt S., Bauer J.S. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models // BMC Medical Imaging. — 2015. — Vol. 15. — Osteoporosis imaging. — No. 1. — P. 22.

101. Damilakis J., Adams J.E., Guglielmi G., Link T.M. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis // European Radiology. — 2010. — Vol. 20. — No. 11. — P. 2707-2714.
102. The Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group, Kanis J.A., Harvey N.C., Cooper C., Johansson H., Odén A., McCloskey E.V. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation // Archives of Osteoporosis. — 2016. — Vol. 11. — A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. — No. 1. — P. 25.
103. Merlijn T., Swart KMA., van der Horst HE., Netelenbos JC., Elders PJM. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2020; 31(2): 251–257. doi: 10.1007/s00198-019-05226-w.
104. Rubin K.H., Rothmann M.J., Holmberg T., Høiberg M., Möller S., Barkmann R., Glüer C.C., Hermann A.P., Bech M., Gram J., Brixen K. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study // Osteoporosis International. — 2018. — Vol. 29. — Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX. — No. 3. — P. 567-578.
105. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Oden A., National Osteoporosis Guideline Group Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK // Osteoporosis International. — 2008. — Vol. 19. — No. 10. — P. 1395-1408.
106. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oden A., Ogelsby A.K. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment // Journal of Bone and Mineral Research. — 2002. — Vol. 17. — International Variations in Hip Fracture Probabilities. — No. 7. — P. 1237-1244.
107. De Laet C.E.D.H., Van Hout B.A., Burger H., Weel A.E.A.M., Hofman A., Pols H.A.P. Hip Fracture Prediction in Elderly Men and Women: Validation in the Rotterdam Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 1998. — Vol. 13. — Hip Fracture Prediction in Elderly Men and Women. — No. 10. — P. 1587-1593.
108. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis // Osteoporosis International. — 1997. — Vol. 7. — No. 4. — P. 390-406.

109. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y., on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis International. — 2013. — Vol. 24. — No. 1. — P. 23-57.

110. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group, Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J., Boonen S., Borgström F., Cooper C., Diez Perez A., Eastell R., Hofbauer L.C., Kanis J.A., Langdahl B.L., Lesnyak O., Lorenc R., McCloskey E., Messina O.D., Napoli N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S.H., Sambrook P.N., Silverman S., Sosa M., Stepan J., Suppan G., Wahl D.A., Compston J.E. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — No. 9. — P. 2257-2276.

111. Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю., и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. - Ярославль: Литера; 2012. - С. 23.

112. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование) Альманах клинической медицины. 2014;43:50-55.

113. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation. Available http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf. Accessed January 28, 2013.

114. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — No. 3. — P. 809-816.

115. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Melton L.J., Tenenhouse A., Reeve J., Silman A.J., Pols H.A., Eisman J.A., McCloskey E.V., Mellstrom D. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — No. 6. — P. 893-899.

116. Staa T.P.V., Staa T.P.V., Staa T.P.V., Leufkens H.G.M., Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis // Osteoporosis International. — 2002. — Vol. 13. — The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis. — No. 10. — P. 777-787.

117. Ferrari S.L., Abrahamsen B., Napoli N., Akesson K., Chandran M., Eastell R., El-Hajj Fuleihan G., Josse R., Kendler D.L., Kraenzlin M., Suzuki A., Pierroz D.D., Schwartz A.V., Leslie W.D., on behalf of the Bone and Diabetes Working Group of IOF, Ferrari S.L., Abrahamsen B., Akesson K., Ardawi M.S.M., Chandran M., Cooper C., Eastell R., El-Hajj Fuleihan G., Josse R., Kendler D.L., Kraenzlin M., Leslie W.D., Mithal A., Napoli N., Suzuki A., Schwartz A.V. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge // Osteoporosis International. — 2018. — Vol. 29. — Diagnosis and management of bone fragility in diabetes. — No. 12. — P. 2585-2596.

118. Leslie W.D., Johansson H., McCloskey E.V., Harvey N.C., Kanis J.A., Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry // Journal of Bone and Mineral Research. — 2018. — Vol. 33. — Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes. — No. 11. — P. 1923-1930.

119. Baleanu F., Bergmann P., Hambye A.S., Dekelver C., Iconaru L., Cappelle S.I., Moreau M., Paesmans M., Karmali R., Body J. Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A study from the FRISBEE cohort // International Journal of Clinical Practice. — 2019. — Vol. 73. — Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus. — No. 5. — P. e13347.

120. Johansson H., Oden A., Johnell O., Jonsson B., De Laet C., Oglesby A., McCloskey E.V., Kayan K., Jalava T., Kanis J.A. Optimization of BMD Measurements to Identify High Risk Groups for Treatment—A Test Analysis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — No. 6. — P. 906-913.

121. Tosteson A.N.A., Melton L.J., Dawson-Hughes B., Baim S., Favus M.J., Khosla S., Lindsay R.L. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective // Osteoporosis International. — 2008. — Vol. 19. — Cost-effective osteoporosis treatment thresholds. — No. 4. — P. 437-447.

122. for the Manitoba Bone Density Program, Leslie W.D., Morin S., Lix L.M., Johansson H., Oden A., McCloskey E., Kanis J.A. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — No. 1. — P. 75-85.

123. for the Manitoba Bone Density Program, Leslie W.D., Majumdar S.R., Lix L.M., Johansson H., Oden A., McCloskey E., Kanis J.A. High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis. — No. 1. — P. 391-397.

124. Kanis J.A., Oden A., Johnell O., Johansson H., De Laet C., Brown J., Burckhardt P., Cooper C., Christiansen C., Cummings S., Eisman J.A., Fujiwara S., Glüer C., Goltzman D., Hans D., Krieg M.-A., La Croix A., McCloskey E., Mellstrom D., Melton L.J., Pols H., Reeve J., Sanders K., Schott A.-M., Silman A., Torgerson D., Van Staa T., Watts N.B., Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // Osteoporosis International. — 2007. — Vol. 18. — No. 8. — P. 1033-1046.

125. Kyriakos G., Vidal-Casariego A., Fernández-Martínez M.N., Blanco-Suárez M.D., Ballesteros-Pomar M.D., Cano-Rodríguez I. Impact of the NOGG and NOF Guidelines on the Indication of Bone Mineral Density in Routine Clinical Practice // Journal of Clinical Densitometry. — 2015. — Vol. 18. — No. 4. — P. 533-538.

126. Johansson H., Kanis J.A., Oden A., Johnell O., McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention // Osteoporosis International. — 2009. — Vol. 20. — No. 10. — P. 1675-1682.

127. Johansson H., Kanis J.A., Oden A., Compston J., McCloskey E. A comparison of case-finding strategies in the UK for the management of hip fractures // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — No. 3. — P. 907-915.

128. Kanis J.A., Adams J., Borgström F., Cooper C., Jönsson B., Preedy D., Selby P., Compston J. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis // Bone. — 2008. — Vol. 42. — No. 1. — P. 4-15.

129. Cummings S.R., Karpf D.B., Harris F., Genant H.K., Ensrud K., LaCroix A.Z., Black D.M. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs // The American Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 112. — No. 4. — P. 281-289.

130. Chen P., Miller P.D., Delmas P.D., Misurski D.A., Krege J.H. Change in Lumbar Spine BMD and Vertebral Fracture Risk Reduction in Teriparatide-Treated Postmenopausal Women With Osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — No. 11. — P. 1785-1790.

131. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society: // Menopause. — 2002. — Management of postmenopausal osteoporosis. — P. 84-101.

132. Leib E.S., Lewiecki E.M., Binkley N., Hamdy R.C. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry // Journal of Clinical Densitometry. — 2004. — Vol. 7. — No. 1. — P. 1-5.

133. Shepherd J.A., Blake G.M. T-Scores and Z-Scores // Journal of Clinical Densitometry. — 2007. — Vol. 10. — No. 4. — P. 349-350.
134. Watts N.B., Leslie W.D., Foldes A.J., Miller P.D. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases // Journal of Clinical Densitometry. — 2013. — Vol. 16. — 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference. — No. 4. — P. 472-481.
135. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843: 1–129.
136. Kelly TL. Bone mineral density reference databases for American men and women. J Bone Miner Res 1990, 5(Suppl 2):S249.
137. Hanson J. Standardization of Femur BMD // Journal of Bone and Mineral Research. — 1997. — Vol. 12. — No. 8. — P. 1316-1317.
138. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A., Melton L.J., Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis // Bone. — 2008. — Vol. 42. — No. 3. — P. 467-475.
139. Nelson HD., Haney EM., Chou R., Dana T., Fu R., Bougatsos C. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
140. Dr. Melton J.L. Perspectives: How many women have osteoporosis now? // Journal of Bone and Mineral Research. — 1995. — Vol. 10. — Perspectives. — No. 2. — P. 175-177.
141. Bonnick S. Bone Densitometry in Clinical Practice. Humana Press Inc. 2004:411. n.d.
142. McCloskey E.V., Odén A., Harvey N.C., Leslie W.D., Hans D., Johansson H., Barkmann R., Boutroy S., Brown J., Chapurlat R., Elders P.J., Fujita Y., Glüer C.-C., Goltzman D., Iki M., Karlsson M., Kindmark A., Kotowicz M., Kurumatani N., Kwok T., Lamy O., Leung J., Lippuner K., Ljunggren Ö., Lorentzon M., Mellström D., Merlijn T., Oei L., Ohlsson C., Pasco J.A., Rivadeneira F., Rosengren B., Sornay-Rendu E., Szulc P., Tamaki J., Kanis J.A. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX // Journal of Bone and Mineral Research. — 2016. — Vol. 31. — No. 5. — P. 940-948.
143. the Scientific Committee of the GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses), Bousson V., Bergot C., Sutter B., Levitz P., Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — Trabecular bone score (TBS). — No. 5. — P. 1489-1501.
144. International Society for Clinical Densitometry. 2013 Official Positions - Adult. http://www.iscd.org/ official-positions/2013-iscd-official-positions-adult.

145. 2019 ISCD Official Positions - Adult - International Society for Clinical Densitometry (ISCD) https://iscd.org/learn/official-positions/.
146. Петряйкин А.В., Скрипникова И.А. Количественная компьютерная томография, современные данные. Обзор. Медицинская визуализация. 2021;25(4):134-146.
147. Петряйкин А.В., Сморчкова А.К., Кудрявцев Н.Д., Сергунова К.А., Артюкова З.Р., Абуладзе Л.Р., Яссин Л.Р., Петряйкин Ф.А., Лобанов М.Н., Николаев А.Е., Хоружая А.Н., Семенов Д.С., Низовцова Л.А., Владзимирский А.В., Морозов С.П. Сравнение двух методик асинхронной КТ денситометрии. Медицинская визуализация. 2020; 24 (4): 108–118. https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-4-108-118.
148. Петряйкин А.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Кузнецов С.Ю., Низовцова Л.А., Ахмад Е.С., и др. Применение асинхронной количественной компьютерной томографии для оппортунистического скрининга остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(3):360–368.
149. ACR–SPR–SSR Practice parameter for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone mineral density Revised 2023 (Resolution 15)* https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/QCT.pdf.
150. Engelke K., Lang T., Khosla S., Qin L., Zysset P., Leslie W.D., Shepherd J.A., Schousboe J.T. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions—Part I // Journal of Clinical Densitometry. — 2015. — Vol. 18. — Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults. — No. 3. — P. 338-358.
151. Ziemlewicz T.J., Maciejewski A., Binkley N., Brett A.D., Brown J.K., Pickhardt P.J. Opportunistic Quantitative CT Bone Mineral Density Measurement at the Proximal Femur Using Routine Contrast-Enhanced Scans: Direct Comparison With DXA in 355 Adults // Journal of Bone and Mineral Research. — 2016. — Vol. 31. — Opportunistic Quantitative CT Bone Mineral Density Measurement at the Proximal Femur Using Routine Contrast-Enhanced Scans. — No. 10. — P. 1835-1840.
152. Conversano F., Franchini R., Greco A., Soloperto G., Chiriacò F., Casciaro E., Aventaggiato M., Renna M.D., Pisani P., Di Paola M., Grimaldi A., Quarta L., Quarta E., Muratore M., Laugier P., Casciaro S. A Novel Ultrasound Methodology for Estimating Spine Mineral Density // Ultrasound in Medicine & Biology. — 2015. — Vol. 41. — No. 1. — P. 281-300.

153. Cortet B., Dennison E., Diez-Perez A., Locquet M., Muratore M., Nogués X., Ovejero Crespo D., Quarta E., Brandi M.L. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context // Bone. — 2021. — Vol. 143. — P. 115786.

154. Di Paola M., Gatti D., Viapiana O., Cianferotti L., Cavalli L., Caffarelli C., Conversano F., Quarta E., Pisani P., Girasole G., Giusti A., Manfredini M., Arioli G., Matucci-Cerinic M., Bianchi G., Nuti R., Gonnelli S., Brandi M.L., Muratore M., Rossini M. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck // Osteoporosis International. — 2019. — Vol. 30. — No. 2. — P. 391-402.

155. Pisani P., Conversano F., Muratore M., Adami G., Brandi M.L., Caffarelli C., Casciaro E., Di Paola M., Franchini R., Gatti D., Gonnelli S., Guglielmi G., Lombardi F.A., Natale A., Testini V., Casciaro S. Fragility Score: a REMS-based indicator for the prediction of incident fragility fractures at 5 years // Aging Clinical and Experimental Research. — 2023. — Fragility Score.

156. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A., Harris S.T., Hurley D.L., Kelly J., Lewiecki E.M., Pessah-Pollack R., McClung M., Wimalawansa S.J., Watts N.B. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update // Endocrine Practice. — 2020. — Vol. 26. — P. 1-46.

157. Gregson C.L., Compston J.E. New national osteoporosis guidance—implications for geriatricians // Age and Ageing. — 2022. — Vol. 51. — No. 4. — P. afac044.

158. Choong D.S., Tan N.C., Koh Y.L.E., Leong C.K., Sankari U., Koh K.H. Osteoporosis management by primary care physicians in Singapore: a survey on osteoporosis guidelines utilisation and barriers to care // Archives of Osteoporosis. — 2023. — Vol. 18. — Osteoporosis management by primary care physicians in Singapore. — No. 1. — P. 72.

159. Choong D.S., Tan N.C., Koh Y.L.E., Leong C.K., Sankari U., Koh K.H. Correction to: Osteoporosis management by primary care physicians in Singapore: a survey on osteoporosis guidelines utilisation and barriers to care // Archives of Osteoporosis. — 2023. — Vol. 18. — Correction to. — No. 1. — P. 84.

160. Belaya Z., Rozhinskaya L., Dedov I., Drapkina O., Fadeev V., Golounina O., Lesnyak O., Mamedova E., Melnichenko G., Petraikin A., Rodionova S., Skripnikova I., Tkacheva O., Toroptsova N., Yureneva S., Kanis J.A. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis // Osteoporosis International. — 2023. — Vol. 34. — No. 3. — P. 429-447.

161. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., Bauer D.C., Genant H.K., Haskell W.L., Marcus R., Ott S.M., Torner J.C., Quandt S.A., Reiss T.F., Ensrud K.E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // The Lancet. — 1996. — Vol. 348. — No. 9041. — P. 1535-1541.
162. Cummings S.R. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral FracturesResults From the Fracture Intervention Trial // JAMA. — 1998. — Vol. 280. — No. 24. — P. 2077.
163. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J., Adami S., Weber K., Lorenc R., Pietschmann P., Vandormael K., Lombardi A. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men // New England Journal of Medicine. — 2000. — Vol. 343. — No. 9. — P. 604-610.
164. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P., Hawkins F., Goemaere S., Thamsborg G., Liberman U.A., Delmas P.D., Malice M.-P., Czachur M., Daifotis A.G. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: // Obstetrical & Gynecological Survey. — 1999. — Vol. 54. — Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. — No. 1. — P. 39-40.
165. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., Adami S., Fogelman I., Diamond T., Eastell R., Meunier P.J., Wasnich R.D., Greenwald M., Kaufman J.-M., Chesnut C.H., Reginster J.-Y. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women // New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 344. — No. 5. — P. 333-340.
166. Boonen S., Orwoll E.S., Wenderoth D., Stoner K.J., Eusebio R., Delmas P.D. Once-Weekly Risedronate in Men With Osteoporosis: Results of a 2-Year, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2009. — Vol. 24. — Once-Weekly Risedronate in Men With Osteoporosis. — No. 4. — P. 719-725.
167. Eastell R., Devogelaer J.-P., Peel N.F.A., Chines A.A., Bax D.E., Sacco-Gibson N., Nagant De Deuxchaisnes C., Russell R.G.G. Prevention of Bone Loss with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Rheumatoid Arthritis Patients // Osteoporosis International. — 2000. — Vol. 11. — No. 4. — P. 331-337.
168. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R.C., Delmas P.D., for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — No. 8. — P. 1241-1249.

169. Miller P.D., Mcclung M.R., Macovei L., Stakkestad J.A., Luckey M., Bonvoisin B., Reginster J.-Y., Recker R.R., Hughes C., Lewiecki E.M., Felsenberg D., Delmas P.D., Kendler D.L., Bolognese M.A., Mairon N., Cooper C. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis: 1-Year Results From the MOBILE Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2005. — Vol. 20. — Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis. — No. 8. — P. 1315-1322.

170. Recker R.R., Ste-Marie L.-G., Langdahl B., Czerwinski E., Bonvoisin B., Masanauskaite D., Rowell L., Felsenberg D. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: The DIVA study // Bone. — 2010. — Vol. 46. — Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis. — No. 3. — P. 660-665.

171. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // Current Medical Research and Opinion. — 2008. — Vol. 24. — Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis. — No. 1. — P. 237-245.

172. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T.F., Sellmeyer D., Eriksen E.F., Cummings S.R. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 356. — No. 18. — P. 1809-1822.

173. Boonen S., Reginster J.-Y., Kaufman J.-M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., Rizzoli R., Lipschitz S., Dimai H.P., Witvrouw R., Eriksen E., Brixen K., Russo L., Claessens F., Papanastasiou P., Antunez O., Su G., Bucci-Rechtweg C., Hruska J., Incera E., Vanderschueren D., Orwoll E. Fracture Risk and Zoledronic Acid Therapy in Men with Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 367. — No. 18. — P. 1714-1723.

174. Reid D.M., Devogelaer J.-P., Saag K., Roux C., Lau C.-S., Reginster J.-Y., Papanastasiou P., Ferreira A., Hartl F., Fashola T., Mesenbrink P., Sambrook P.N. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // The Lancet. — 2009. — Vol. 373. — Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON). — No. 9671. — P. 1253-1263.

175. Hakala M., Kröger H., Valleala H., Hienonen-Kempas T., Lehtonen-Veromaa M., Heikkinen J., Tuomiranta T., Hannonen P., Paimela L., for the ONCE trial group Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Scandinavian Journal of Rheumatology. — 2012. — Vol. 41. — Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases. — No. 4. — P. 260-266.

176. Ringe J.D., Dorst A., Faber H., Ibach K., Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporosis International. — 2003. — Vol. 14. — Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis. — No. 10. — P. 801-807.

177. Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M., Gruntmanis U., Fries M.A., Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density // Bone. — 2010. — Vol. 46. — No. 4. — P. 970-976.

178. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C., Hyldstrup L., Recknor C., Nordsletten L., Moore K.A., Lavecchia C., Zhang J., Mesenbrink P., Hodgson P.K., Abrams K., Orloff J.J., Horowitz Z., Eriksen E.F., Boonen S. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture // New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 357. — No. 18. — P. 1799-1809.

179. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P., Bucci-Rechtweg C., Benhamou C.-L. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized Controlled Trial // Obstetrics & Gynecology. — 2009. — Vol. 114. — Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. — No. 5. — P. 999-1007.

180. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S., Wiessing K.R., Bolland M.J., Bastin S., Gamble G.D. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia // New England Journal of Medicine. — 2018. — Vol. 379. — No. 25. — P. 2407-2416.

181. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R., Delmas P., Zoog H.B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2009. — Vol. 361. — No. 8. — P. 756-765.

182. Langdahl B.L., Teglbjærg C.S., Ho P.-R., Chapurlat R., Czerwinski E., Kendler D.L., Reginster J.-Y., Kivitz A., Lewiecki E.M., Miller P.D., Bolognese M.A., McClung M.R., Bone H.G., Ljunggren Ö., Abrahamsen B., Gruntmanis U., Yang Y.-C., Wagman R.B., Mirza F., Siddhanti S., Orwoll E. A 24-Month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density: Results From the ADAMO Trial // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2015. — Vol. 100. — A 24-Month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density. — No. 4. — P. 1335-1342.

183. Orwoll E., Teglbjærg C.S., Langdahl B.L., Chapurlat R., Czerwinski E., Kendler D.L., Reginster J.-Y., Kivitz A., Lewiecki E.M., Miller P.D., Bolognese M.A., McClung M.R., Bone H.G., Ljunggren Ö., Abrahamsen B., Gruntmanis U., Yang Y.-C., Wagman R.B., Siddhanti S., Grauer A., Hall J.W., Boonen S. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 97. — No. 9. — P. 3161-3169.

184. Saag K.G., Pannacciulli N., Geusens P., Adachi J.D., Messina O.D., Morales-Torres J., Emkey R., Butler P.W., Yin X., Lems W.F. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four–Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial // Arthritis & Rheumatology. — 2019. — Vol. 71. — Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. — No. 7. — P. 1174-1184.

185. Gnant M., Pfeiler G., Dubsky P.C., Hubalek M., Greil R., Jakesz R., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger E., Bjelic-Radisic V., Artner-Matuschek S., Fitzal F., Marth C., Sevelda P., Mlineritsch B., Steger G.G., Manfreda D., Exner R., Egle D., Bergh J., Kainberger F., Talbot S., Warner D., Fesl C., Singer C.F. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet. — 2015. — Vol. 386. — Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18). — No. 9992. — P. 433-443.

186. Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H., Feldman R., Tammela T.L.J., Saad F., Heracek J., Szwedowski M., Ke C., Kupic A., Leder B.Z., Goessl C. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer // New England Journal of Medicine. — 2009. — Vol. 361. — No. 8. — P. 745-755.
187. Amiche M.A., Albaum J.M., Tadrous M., Pechlivanoglou P., Lévesque L.E., Adachi J.D., Cadarette S.M. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis // Osteoporosis International. — 2016. — Vol. 27. — Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users. — No. 6. — P. 1989-1998.
188. Coskun Benlidayi I. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatology International. — 2018. — Vol. 38. — No. 11. — P. 1975-1984.
189. Yanbeiy Z.A., Hansen K.E. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis // Drug Design, Development and Therapy. — 2019. — Vol. Volume 13. — Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. — P. 2843-2852.
190. Yamaguchi Y., Morita T., Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Rheumatology Advances in Practice. — 2020. — Vol. 4. — The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis. — No. 1. — P. rkaa008.
191. Mandema J.W., Zheng J., Libanati C., Perez Ruixo J.J. Time Course of Bone Mineral Density Changes With Denosumab Compared With Other Drugs in Postmenopausal Osteoporosis: A Dose-Response–Based Meta-Analysis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2014. — Vol. 99. — Time Course of Bone Mineral Density Changes With Denosumab Compared With Other Drugs in Postmenopausal Osteoporosis. — No. 10. — P. 3746-3755.
192. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M., McClung M.R., Ding B., Austin M., Liu Y., San Martin J. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial // Bone. — 2008. — Vol. 43. — Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy. — No. 2. — P. 222-229.

193. Brown J.P., Prince R.L., Deal C., Recker R.R., Kiel D.P., De Gregorio L.H., Hadji P., Hofbauer L.C., Álvaro-Gracia J.M., Wang H., Austin M., Wagman R.B., Newmark R., Libanati C., San Martin J., Bone H.G. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial // Journal of Bone and Mineral Research. — 2009. — Vol. 24. — Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. — No. 1. — P. 153-161.

194. Choi N.-K., Solomon D.H., Tsacogianis T.N., Landon J.E., Song H.J., Kim S.C. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2017. — Vol. 32. — Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis. — No. 3. — P. 611-617.

195. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L., Brown J.P., Lillestol M., Siddhanti S., Man H.-S., Martin J.S., Bone H.G. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // Journal of Bone and Mineral Research. — 2010. — Vol. 25. — No. 1. — P. 72-81.

196. Tsai J.N., Uihlein A.V., Burnett-Bowie S.-A.M., Neer R.M., Zhu Y., Derrico N., Lee H., Bouxsein M.L., Leder B.Z. Comparative Effects of Teriparatide, Denosumab, and Combination Therapy on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength: the DATA-HRpQCT Study // Journal of Bone and Mineral Research. — 2015. — Vol. 30. — Comparative Effects of Teriparatide, Denosumab, and Combination Therapy on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength. — No. 1. — P. 39-45.

197. Broadwell A., Chines A., Ebeling P.R., Franek E., Huang S., Smith S., Kendler D., Messina O., Miller P.D. Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2021. — Vol. 106. — No. 2. — P. 397-409.

198. Meier C., Uebelhart B., Aubry-Rozier B., Birkhuser M., Bischoff-Ferrari H.A., Frey D., Kressig R.W., Lamy O., Lippuner K., Stute P., Suhm N., Ferrari S. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO // Swiss Medical Weekly. — 2017. — Osteoporosis drug treatment.

199. Miller P.D., Pannacciulli N., Brown J.P., Czerwinski E., Nedergaard B.S., Bolognese M.A., Malouf J., Bone H.G., Reginster J.-Y., Singer A., Wang C., Wagman R.B., Cummings S.R. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2016. — Vol. 101. — No. 8. — P. 3163-3170.

200. McClung M.R. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: Preclinical and early clinical studies // Current Osteoporosis Reports. — 2006. — Vol. 4. — Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis. — No. 1. — P. 28-33.

201. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб). Остеопороз и Остеопатии. 2011;2:19-22.

202. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.-Y., Hodsman A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O., Mellström D., Oefjord E.S., Marcinowska-Suchowierska E., Salmi J., Mulder H., Halse J., Sawicki A.Z., Mitlak B.H. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 344. — No. 19. — P. 1434-1441.

203. Orwoll E., Scheele W., Paul S., Adami S., Syversen U., Diez-Perez A., Kaufman J.-M., Clancy A., Gaich G. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1–34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — No. 1. — P. 9-17.

204. Saag K.G., Shane E., Boonen S., Marín F., Donley D.W., Taylor K.A., Dalsky G.P., Marcus R. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 357. — No. 20. — P. 2028-2039.

205. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J., Adler R.A., Eastell R., See K., Krege J.H., Krohn K., Warner M.R. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six–month results of a randomized, double-blind, controlled trial // Arthritis & Rheumatism. — 2009. — Vol. 60. — Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. — No. 11. — P. 3346-3355.

206. Liu C.-L., Lee H.-C., Chen C.-C., Cho D.-Y. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis // Clinical and Investigative Medicine. — 2017. — Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis. — P. E146-E157.

207. Wang Y.-K., Qin S.-Q., Ma T., Song W., Jiang R.-Q., Guo J.-B., Li K., Zhang Y.-M. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine. — 2017. — Vol. 96. — Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis. — No. 21. — P. e6970.
208. Kendler D.L., Marin F., Zerbini C.A.F., Russo L.A., Greenspan S.L., Zikan V., Bagur A., Malouf-Sierra J., Lakatos P., Fahrleitner-Pammer A., Lespessailles E., Minisola S., Body J.J., Geusens P., Möricke R., López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // The Lancet. — 2018. — Vol. 391. — Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO). — No. 10117. — P. 230-240.
209. Body J.-J., Gaich G.A., Scheele W.H., Kulkarni P.M., Miller P.D., Peretz A., Dore R.K., Correa-Rotter R., Papaioannou A., Cumming D.C., Hodsman A.B. A Randomized Double-Blind Trial to Compare the Efficacy of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–34)] with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2002. — Vol. 87. — No. 10. — P. 4528-4535.
210. Hadji P., Zanchetta J.R., Russo L.A., Recknor C.P., Saag K.G., McKiernan F.E., Silverman S.L., Alam J., Burge R.T., Krege J.H., Lakshmanan M.L., Masica D.N., Mitlak B.H., Stock J.L. Effect of teriparatide compared with risedronate on back pain and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures // Bone. — 2011. — Vol. 48. — P. S82-S83.
211. Miller PD., Shergy WJ., Body J-J., Chen P., Rohe ME., Krege JH. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. J Rheumatol 2005; 32(8): 1556–1562.
212. Huang W., Nagao M., Yonemoto N., Guo S., Tanigawa T., Nishizaki Y. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J) // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. — 2023. — Vol. 32. — Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women. — No. 6. — P. 671-684.

213. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2020. — Vol. 105. — Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. — No. 3. — P. 587-594.
214. Cosman F., Crittenden D.B., Adachi J.D., Binkley N., Czerwinski E., Ferrari S., Hofbauer L.C., Lau E., Lewiecki E.M., Miyauchi A., Zerbini C.A.F., Milmont C.E., Chen L., Maddox J., Meisner P.D., Libanati C., Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 375. — No. 16. — P. 1532-1543.
215. Saag K.G., Petersen J., Brandi M.L., Karaplis A.C., Lorentzon M., Thomas T., Maddox J., Fan M., Meisner P.D., Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2017. — Vol. 377. — No. 15. — P. 1417-1427.
216. Barrionuevo P., Kapoor E., Asi N., Alahdab F., Mohammed K., Benkhadra K., Almasri J., Farah W., Sarigianni M., Muthusamy K., Al Nofal A., Haydour Q., Wang Z., Murad M.H. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2019. — Vol. 104. — Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women. — No. 5. — P. 1623-1630.
217. Miller P.D., Adachi J.D., Albergaria B.-H., Cheung A.M., Chines A.A., Gielen E., Langdahl B.L., Miyauchi A., Oates M., Reid I.R., Santiago N.R., Vanderkelen M., Wang Z., Yu Z. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease // Journal of Bone and Mineral Research. — 2020. — Vol. 37. — No. 8. — P. 1437-1445.
218. Sato M., Inaba M., Yamada S., Emoto M., Ohno Y., Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study // Journal of Bone and Mineral Metabolism. — 2021. — Vol. 39. — No. 6. — P. 1082-1090.
219. Lewiecki E.M., Blicharski T., Goemaere S., Lippuner K., Meisner P.D., Miller P.D., Miyauchi A., Maddox J., Chen L., Horlait S. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2018. — Vol. 103. — No. 9. — P. 3183-3193.

220. Langdahl B., Libanati C., Crittenden D.B., Bolognese M.A., Brown J.P., Daizadeh N.S., Dokoupilova E., Engelke K., Finkelstein J.S., Genant H.K., Goemaere S., Hyldstrup L., Jodar-Gimeno E., Keaveny T.M., Kendler D., Lakatos P., Maddox J., Malouf J., Massari F.E., Molina J.F. Superior Gains in Bone Mineral Density (BMD) and Estimated Strength at the Hip for Romosozumab Compared With Teriparatide (TPTD) in Women With Postmenopausal Osteoporosis Transitioning From Bisphosphonate Therapy: Results of the Phase 3 Open-label STRUCTURE Study // Bone Abstracts. — 2016. — Superior Gains in Bone Mineral Density (BMD) and Estimated Strength at the Hip for Romosozumab Compared With Teriparatide (TPTD) in Women With Postmenopausal Osteoporosis Transitioning From Bisphosphonate Therapy.
221. European Medicines Agency Press Office. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/ Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. EMEA/417458/2007.
222. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013.
223. European Medicines Agency: Protelos/Osseor (strontium ranelate) to remain available but with futher restrictions 15 April 2014 EMA 235924/2014. J Rheumatology. 2005;32:1556-1562.
224. O'Donnell S., Cranney A., Wells G., Adachi J., Reginster J. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. CD005326.pub2.
225. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A., Compston J.E., Drake M.T., Edwards B.J., Favus M.J., Greenspan S.L., McKinney R., Pignolo R.J., Sellmeyer D.E. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research // Journal of Bone and Mineral Research. — 2016. — Vol. 31. — Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment. — No. 1. — P. 16-35.
226. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F., Cummings S.R., Hue T.F., Lippuner K., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Martinez R.L.M., Tan M., Ruzycky M.E., Su G., Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // Journal of Bone and Mineral Research. — 2012. — Vol. 27. — The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis. — No. 2. — P. 243-254.

227. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P., Lippuner K., Cummings S.R., Hue T.F., Mukhopadhyay A., Tan M., Aftring R.P., Eastell R. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // Journal of Bone and Mineral Research. — 2015. — Vol. 30. — The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis. — No. 5. — P. 934-944.

228. On behalf of the IOF Epidemiology/Quality of Life Working Group, Dennison E.M., Cooper C., Kanis J.A., Bruyère O., Silverman S., McCloskey E., Abrahamsen B., Prieto-Alhambra D., Ferrari S. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy // Osteoporosis International. — 2019. — Vol. 30. — No. 9. — P. 1733-1743.

229. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R., Czerwiński E., Fahrleitner-Pammer A., Kendler D.L., Lippuner K., Reginster J.-Y., Roux C., Malouf J., Bradley M.N., Daizadeh N.S., Wang A., Dakin P., Pannacciulli N., Dempster D.W., Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension // The Lancet Diabetes & Endocrinology. — 2017. — Vol. 5. — 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. — No. 7. — P. 513-523.

230. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K., Kendler D.L., Miller P.D., Yang Y.-C., Grazette L., San Martin J., Gallagher J.C. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2011. — Vol. 96. — No. 4. — P. 972-980.

231. Bone H.G., Chapurlat R., Brandi M.-L., Brown J.P., Czerwiński E., Krieg M.-A., Mellström D., Radominski S.C., Reginster J.-Y., Resch H., Ivorra J.A.R., Roux C., Vittinghoff E., Daizadeh N.S., Wang A., Bradley M.N., Franchimont N., Geller M.L., Wagman R.B., Cummings S.R., Papapoulos S. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2013. — Vol. 98. — The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis. — No. 11. — P. 4483-4492.

232. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I., Mueck A., Pérez-López F.R., Rees M., Senturk L.M., Simoncini T., Stevenson J.C., Stute P., Trémollieres F.A., Goulis D.G. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement // Maturitas. — 2017. — Vol. 101. — Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis. — P. 23-30.
233. Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Юренева С.В. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):17-22. https://doi.org/10.14341/osteo9760.
234. Brown J.P., Roux C., Törring O., Ho P.-R., Beck Jensen J.-E., Gilchrist N., Recknor C., Austin M., Wang A., Grauer A., Wagman R.B. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial // Journal of Bone and Mineral Research. — 2013. — Vol. 28. — Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence. — No. 4. — P. 746-752.
235. Popp A.W., Zysset P.K., Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics // Osteoporosis International. — 2016. — Vol. 27. — No. 5. — P. 1917-1921.
236. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S.H., Eastell R., Zillikens M.C. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS // Bone. — 2017. — Vol. 105. — Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis. — P. 11-17.
237. Tsourdi E., Zillikens M.C., Meier C., Body J.-J., Gonzalez Rodriguez E., Anastasilakis A.D., Abrahamsen B., McCloskey E., Hofbauer L.C., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S.H., Eastell R., Pepe J., Palermo A., Langdahl B. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2021. — Vol. 106. — Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy. — No. 1. — P. 264-281.
238. Koldkjær Sølling A.S., Harsløf T., Kaal A., Rejnmark L., Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment // Osteoporosis International. — 2016. — Vol. 27. — No. 7. — P. 2383-2386.

239. Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V., Wallace P.M., Lee H., Neer R.M., Burnett-Bowie S.-A.M. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial // The Lancet. — 2015. — Vol. 386. — Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study). — No. 9999. — P. 1147-1155.
240. Ebina K., Hashimoto J., Kashii M., Hirao M., Kaneshiro S., Noguchi T., Tsukamoto Y., Yoshikawa H. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Metabolism. — 2017. — Vol. 35. — No. 1. — P. 91-98.
241. Rittmaster R.S., Bolognese M., Ettinger M.P., Hanley D.A., Hodsman A.B., Kendler D.L., Rosen C.J. Enhancement of Bone Mass in Osteoporotic Women with Parathyroid Hormone followed by Alendronate1 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2000. — Vol. 85. — No. 6. — P. 2129-2134.
242. Burkard D., Beckett T., Kourtjian E., Messingschlager C., Sipahi R., Padley M., Stubbart J. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment // Osteoporosis International. — 2018. — Vol. 29. — No. 6. — P. 1351-1357.
243. McClung M.R., Bolognese M.A., Brown J.P., Reginster J.-Y., Langdahl B.L., Maddox J., Shi Y., Rojeski M., Meisner P.D., Grauer A. A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab // Osteoporosis International. — 2020. — Vol. 31. — No. 11. — P. 2231-2241.
244. McClung M.R., Chines A., Brown J.P., Diez-Perez A., Resch H., Caminis J., Bolognese M.A., Goemaere S., Bone H.G., Zanchetta J.R., Maddox J., Rosen O., Bray S., Grauer A. OP0251 Effects of 2 Years of Treatment with Romosozumab Followed by 1 Year of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2015. — Vol. 74. — P. 166-167.
245. Chiha M., Myers L.E., Ball C.A., Sinacore J.M., Camacho P.M. Long-Term Follow-up of patients on Drug Holiday from Bisphosphonates: Real-World Setting // Endocrine Practice. — 2013. — Vol. 19. — Long-Term Follow-up of patients on Drug Holiday from Bisphosphonates. — No. 6. — P. 989-994.
246. Gallagher A.M., Rietbrock S., Olson M., Van Staa T.P. Fracture Outcomes Related to Persistence and Compliance With Oral Bisphosphonates // Journal of Bone and Mineral Research. — 2008. — Vol. 23. — No. 10. — P. 1569-1575.

247. Pfeilschifter J., Steinebach I., Trampisch H.J., Rudolf H. Bisphosphonate drug holidays: Risk of fractures and mortality in a prospective cohort study // Bone. — 2020. — Vol. 138. — Bisphosphonate drug holidays. — P. 115431.
248. Wang M., Wu Y., Girgis C.M. Bisphosphonate Drug Holidays: Evidence From Clinical Trials and Real-World Studies // JBMR Plus. — 2022. — Vol. 6. — Bisphosphonate Drug Holidays. — No. 6. — P. e10629.
249. McClung M.R. Role of bone-forming agents in the management of osteoporosis // Aging Clinical and Experimental Research. — 2021. — Vol. 33. — No. 4. — P. 775-791.
250. for the IOF CSA Inadequate Responders Working Group, Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J.P., Compston J.E., Cummings S.R., Eastell R., Eriksen E.F., Gonzalez-Macias J., Liberman U.A., Wahl D.A., Seeman E., Kanis J.A., Cooper C. Treatment failure in osteoporosis // Osteoporosis International. — 2012. — Vol. 23. — No. 12. — P. 2769-2774.
251. Shao H.-B., Yao Y.-M., Wang Z.-Y., Zhang Q.-F., Wei W. Effects of combined alendronate and alfacalcidol on prevention of fractures in osteoporosis patients: a network meta-analysis // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. — 2015. — Vol. 8. — Effects of combined alendronate and alfacalcidol on prevention of fractures in osteoporosis patients. — No. 8. — P. 12935-12941.
252. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatology International. — 2007. — Vol. 27. — No. 5. — P. 425-434.
253. Harris S.T. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal OsteoporosisA Randomized Controlled Trial // JAMA. — 1999. — Vol. 282. — No. 14. — P. 1344.
254. Reginster J.-Y., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L., Lund B., Ethgen D., Pack S., Roumagnac I., Eastell R. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis // Osteoporosis International. — 2000. — Vol. 11. — No. 1. — P. 83-91.
255. Members of IOF Fracture Working Group, Silverman S.L., Kupperman E.S., Bukata S.V. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group // Osteoporosis International. — 2016. — Vol. 27. — Fracture healing. — No. 7. — P. 2197-2206.

256. Oliver D., Connelly J.B., Victor C.R., Shaw F.E., Whitehead A., Genc Y., Vanoli A., Martin F.C., Gosney M.A. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses // BMJ. — 2007. — Vol. 334. — Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment. — No. 7584. — P. 82.
257. Schmidt K., Hübscher M., Vogt L., Klinkmüller U., Hildebrandt H.D., Fink M., Banzer W. Einflüsse einer Wirbelsäulenorthese auf Gangparameter und Alltagsfunktion bei postmenopausaler Osteoporose // Der Orthopäde. — 2012. — Vol. 41. — No. 3. — P. 200-205.
258. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. Effects of a New Spinal Orthosis on Posture, Trunk Strength, and Quality of Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Trial // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. — 2004. — Vol. 83. — Effects of a New Spinal Orthosis on Posture, Trunk Strength, and Quality of Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis. — No. 3. — P. 177-186.
259. Jin Y.Z., Lee J.H. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis // Journal of Korean Medical Science. — 2016. — Vol. 31. — Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture. — No. 10. — P. 1641.
260. Valentin G.H., Pedersen L.N., Maribo T. Wearing an active spinal orthosis improves back extensor strength in women with osteoporotic vertebral fractures // Prosthetics & Orthotics International. — 2014. — Vol. 38. — No. 3. — P. 232-238.
261. Matussek J., Boluki D., Füssel S., Grifka J. Orthesenversorgung bei Osteoporose und osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen // Der Orthopäde. — 2010. — Vol. 39. — No. 4. — P. 387-396.
262. Shariatzadeh H., Modaghegh B.S., Mirzaei A. The Effect of Dynamic Hyperextension Brace on Osteoporosis and Hyperkyphosis Reduction in Postmenopausal Osteoporotic Women // The Archives of Bone and Joint Surgery. — 2017. — Vol. 5. — No. 3. — P. 181-185.
263. Eldemir K., Eldemir S., Ozkul C., Guclu-Gunduz A. The immediate efficacy of the spinomed orthosis and biofeedback posture orthosis on balance and gait in older people with thoracic hyperkyphosis // Gait & Posture. — 2024. — Vol. 111. — P. 136-142.

264. Pfeifer M., Kohlwey L., Begerow B., Minne H.W. Effects of Two Newly Developed Spinal Orthoses on Trunk Muscle Strength, Posture, and Quality-of-Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Trial // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. — 2011. — Vol. 90. — Effects of Two Newly Developed Spinal Orthoses on Trunk Muscle Strength, Posture, and Quality-of-Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis. — No. 10. — P. 805-815.

265. Snow-Harter C., Bouxsein M.L., Lewis B.T., Carter D.R., Marcus R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: A randomized exercise intervention trial // Journal of Bone and Mineral Research. — 1992. — Vol. 7. — Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women. — No. 7. — P. 761-769.

266. Vainionp�� A., Korpelainen R., Lepp�luoto J., J�ms� T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women // Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — Effects of high-impact exercise on bone mineral density. — No. 2. — P. 191-197.

267. Lu X., Wei J., Liu Y., Lu Y. Effects of exercise on bone mineral density in middle-aged and older men: A comprehensive meta-analysis // Archives of Osteoporosis. — 2023. — Vol. 18. — Effects of exercise on bone mineral density in middle-aged and older men. — No. 1. — P. 108.

268. Yu H.-S., Kim J.-J., Kim H.-W., Lewis M.P., Wall I. Impact of mechanical stretch on the cell behaviors of bone and surrounding tissues // Journal of Tissue Engineering. — 2016. — Vol. 7. — P. 2041731415618342.

269. Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient Data // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. — 2002. — Vol. 57. — Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. — No. 9. — P. M599-M604.

270. Lee J.H., Yun I., Nam C.-M., Jang S.-Y., Park E.-C. Association between physical activity and health-related quality of life in middle-aged and elderly individuals with musculoskeletal disorders: Findings from a national cross-sectional study in Korea // PLOS ONE. — 2023. — Vol. 18. — Association between physical activity and health-related quality of life in middle-aged and elderly individuals with musculoskeletal disorders. — No. 11. — P. e0294602.

271. Michael Y.L., Whitlock E.P., Lin J.S., Fu R., O'Connor E.A., Gold R. Primary Care–Relevant Interventions to Prevent Falling in Older Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force // Annals of Internal Medicine. — 2010. — Vol. 153. — Primary Care–Relevant Interventions to Prevent Falling in Older Adults. — No. 12. — P. 815-825.
272. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C., Harbour R.T., Caldwell L.M., Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011.
273. Sherrington C., Whitney J.C., Lord S.R., Herbert R.D., Cumming R.G., Close J.C.T. Effective Exercise for the Prevention of Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of the American Geriatrics Society. — 2008. — Vol. 56. — Effective Exercise for the Prevention of Falls. — No. 12. — P. 2234-2243.
274. Howe T.E., Rochester L., Neil F., Skelton D.A., Ballinger C. Exercise for improving balance in older people // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011. — Vol. 2012. — No. 5.
275. Li W.-C., Chen Y.-C., Yang R.-S., Tsauo J.-Y. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // Clinical Rehabilitation. — 2009. — Vol. 23. — Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. — No. 10. — P. 888-896.
276. Smith É., Carroll Á. Bone Mineral Density in Adults Disabled Through Acquired Neurological Conditions: A Review // Journal of Clinical Densitometry. — 2011. — Vol. 14. — Bone Mineral Density in Adults Disabled Through Acquired Neurological Conditions. — No. 2. — P. 85-94.
277. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.-P., Boonen S., Burckhardt P., Fuleihan G.E.-H., Josse R.G., Lips P., Morales-Torres J., Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // Osteoporosis International. — 2010. — Vol. 21. — IOF position statement. — No. 7. — P. 1151-1154.
278. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe // BMJ. — 2010. — Vol. 340. — No. jan12 1. — P. b5463-b5463.

279. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S., Chope G., Hyppönen E., Berry J., Vieth R., Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis // The American Journal of Clinical Nutrition. — 2012. — Vol. 95. — Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status. — No. 6. — P. 1357-1364.

280. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018;64(14):8-14.

281. Kearns M.D., Alvarez J.A., Tangpricha V. Large, Single-Dose, Oral Vitamin D Supplementation in Adult Populations: A Systematic Review // Endocrine Practice. — 2014. — Vol. 20. — Large, Single-Dose, Oral Vitamin D Supplementation in Adult Populations. — No. 4. — P. 341-351.

282. Tabatabaeizadeh S., Avan A., Bahrami A., Khodashenas E., Esmaeili H., Ferns G.A., Abdizadeh M.F., Ghayour-Mobarhan M. High Dose Supplementation of Vitamin D Affects Measures of Systemic Inflammation: Reductions in High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Distribution // Journal of Cellular Biochemistry. — 2017. — Vol. 118. — High Dose Supplementation of Vitamin D Affects Measures of Systemic Inflammation. — No. 12. — P. 4317-4322.

283. Esfandiari A., Pourghassem Gargari B., Noshad H., Sarbakhsh P., Mobasseri M., Barzegari M., Arzhang P. The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. — 2019. — Vol. 13. — The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D. — No. 1. — P. 278-283.

284. Dalle Carbonare L., Valenti M.T., Del Forno F., Piacentini G., Pietrobelli A. Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences // Nutrients. — 2018. — Vol. 10. — Vitamin D Daily versus Monthly Administration. — No. 12. — P. 1934.

285. Yogeswari Venugopal, Sharifah F Wan Muhamad Hatta, MRCP, Nurbazlin Musa, Siti Abdul Rahman, Jeyakantha Ratnasingam, Sharmila Sunita Paramasivam, Lee Ling Lim, Luqman Ibrahim, Karen Choong, Alexander TB Tan, et al. Maintenance vitamin D3 dosage requirements in Chinese women with post menopausal osteoporosis living in the tropics. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition 2017; 26(3). doi: 10.6133/apjcn.042016.10.

286. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):60-84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.

287. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // The American Journal of Clinical Nutrition. — 2003. — Vol. 77. — No. 1. — P. 204-210.

288. Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J., Bischoff-Ferrari H.A., Holick M.F., Kiel D.P. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study // Journal of the American Geriatrics Society. — 2007. — Vol. 55. — A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents. — No. 2. — P. 234-239.

289. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. p. 13050.

290. Smith L.M., Gallagher J.C., Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. — 2017. — Vol. 173. — Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls. — P. 317-322.

291. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diaconu C.C., Mokhort T., Zherdova N., Rasa I., Payer J., Pilz S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement // Nutrients. — 2022. — Vol. 14. — Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency. — No. 7. — P. 1483.

292. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K., Zarrabi L., Linnebur S.A., Wallace J.I., Schwartz R.S. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial // Journal of the American Geriatrics Society. — 2017. — Vol. 65. — High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents. — No. 3. — P. 496-503.

293. Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации доступен по ссылке: http://web.ion.ru.

294. Boonen S., Bischoff-Ferrari H.A., Cooper C., Lips P., Ljunggren O., Meunier P.J., Reginster J.-Y. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence // Calcified Tissue International. — 2006. — Vol. 78. — Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D. — No. 5. — P. 257-270.
295. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // The Lancet. — 2007. — Vol. 370. — Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older. — No. 9588. — P. 657-666.
296. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential Effects of D-Hormone Analogs and Native Vitamin D on the Risk of Falls: A Comparative Meta-Analysis // Calcified Tissue International. — 2008. — Vol. 82. — Differential Effects of D-Hormone Analogs and Native Vitamin D on the Risk of Falls. — No. 2. — P. 102-107.
297. Del Valle E., Negri A.L., Fradinger E., Canalis M., Bevione P., Curcelegui M., Bravo M., Puddu M., Marini A., Ryba J., Peri P., Rosa Diez G., Sintado L., Gottlieb E. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial // Hemodialysis International. — 2015. — Vol. 19. — Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin <span style="font-variant. — No. 1. — P. 60-65.
298. Mager D.R., Jackson S.T., Hoffmann M.R., Jindal K., Senior P.A. “Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial” // BMC Endocrine Disorders. — 2014. — Vol. 14. — “Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy. — No. 1. — P. 66.
299. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. — 2016. — Vol. 19. — No. 2. — P. 109-150.
300. Writing Group For The Women’s Health Initiative Investigators Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial // JAMA: The Journal of the American Medical Association. — 2002. — Vol. 288. — Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. — No. 3. — P. 321-333.
301. Ettinger B., Ensrud K.E., Wallace R., Johnson K.C., Cummings S.R., Yankov V., Vittinghoff E., Grady D. Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial: // Obstetrics & Gynecology. — 2004. — Vol. 104. — Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density. — No. 3. — P. 443-451.

302. De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V., Pérez S.C., Rees M., Yang C., Pierroz D.D. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy // Maturitas. — 2016. — Vol. 91. — P. 153-155.
303. McLellan AR, Reid DM, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A. Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland (CEPS 99/03). Glasgow (UK): NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
304. IOF Fracture Working Group, Åkesson K., Marsh D., Mitchell P.J., McLellan A.R., Stenmark J., Pierroz D.D., Kyer C., Cooper C. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle // Osteoporosis International. — 2013. — Vol. 24. — Capture the Fracture. — No. 8. — P. 2135-2152.
305. Hagino H., Sawaguchi T., Endo N., Ito Y., Nakano T., Watanabe Y. The Risk of a Second Hip Fracture in Patients after Their First Hip Fracture // Calcified Tissue International. — 2012. — Vol. 90. — No. 1. — P. 14-21.
306. Dell R. Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — No. S3. — P. 457-460.
307. Nakayama A., Major G., Holliday E., Attia J., Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate // Osteoporosis International. — 2016. — Vol. 27. — No. 3. — P. 873-879.
308. IOF CSA Fracture Working Group, Marsh D., Åkesson K., Beaton D.E., Bogoch E.R., Boonen S., Brandi M.-L., McLellan A.R., Mitchell P.J., Sale J.E.M., Wahl D.A. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — No. 7. — P. 2051-2065.
309. Front Matter // Secondary Fracture Prevention. — Elsevier, 2019. — P. iii.
310. Ganda K., Puech M., Chen J.S., Speerin R., Bleasel J., Center J.R., Eisman J.A., March L., Seibel M.J. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis // Osteoporosis International. — 2013. — Vol. 24. — Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures. — No. 2. — P. 393-406.
311. Huntjens K.M.B., Van Geel T.A.C.M., Van Den Bergh J.P.W., Van Helden S., Willems P., Winkens B., Eisman J.A., Geusens P.P., Brink P.R.G. Fracture Liaison Service: Impact on Subsequent Nonvertebral Fracture Incidence and Mortality // Journal of Bone and Joint Surgery. — 2014. — Vol. 96. — Fracture Liaison Service. — No. 4. — P. e29.

312. Hawley S., Javaid M.K., Prieto-Alhambra D., Lippett J., Sheard S., Arden N.K., Cooper C., Judge A. Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study // Age and Ageing. — 2016. — Vol. 45. — Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients. — No. 2. — P. 236-242.
313. Majumdar S.R., Lier D.A., Rowe B.H., Russell A.S., McAlister F.A., Maksymowych W.P., Hanley D.A., Morrish D.W., Johnson J.A. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — No. 6. — P. 1799-1808.
314. McLellan A.R., Wolowacz S.E., Zimovetz E.A., Beard S.M., Lock S., McCrink L., Adekunle F., Roberts D. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22. — Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. — No. 7. — P. 2083-2098.
315. Li N., Hiligsmann M., Boonen A., Van Oostwaard M.M., De Bot R.T.A.L., Wyers C.E., Bours S.P.G., Van Den Bergh J.P. The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis // Osteoporosis International. — 2021. — Vol. 32. — The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality. — No. 8. — P. 1517-1530.
316. Wu C.-H., Tu S.-T., Chang Y.-F., Chan D.-C., Chien J.-T., Lin C.-H., Singh S., Dasari M., Chen J.-F., Tsai K.-S. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis // Bone. — 2018. — Vol. 111. — Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures. — P. 92-100.
317. Wu M.-H., Lin Y.-S., Wu C., Lee C.-Y., Chen Y.-C., Huang T.-J., Cheng J.-S. Timing of Bisphosphonate (Alendronate) Initiation after Surgery for Fragility Fracture: A Population-Based Cohort Study // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — Vol. 10. — Timing of Bisphosphonate (Alendronate) Initiation after Surgery for Fragility Fracture. — No. 12. — P. 2541.

318. Meunier P.J., Roux C., Seeman E., Ortolani S., Badurski J.E., Spector T.D., Cannata J., Balogh A., Lemmel E.-M., Pors-Nielsen S., Rizzoli R., Genant H.K., Reginster J.-Y. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis // New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 350. — No. 5. — P. 459-468.

319. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., Adami S., Compston J., Phenekos C., Devogelaer J.P., Curiel M.D., Sawicki A., Goemaere S., Sorensen O.H., Felsenberg D., Meunier P.J. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. — No. 5. — P. 2816-2822.

320. Thompson K., Rogers M.J., Coxon F.P., Crockett J.C. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis // Molecular Pharmacology. — 2006. — Vol. 69. — No. 5. — P. 1624-1632.

321. Dunford J.E., Rogers M.J., Ebetino F.H., Phipps R.J., Coxon F.P. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases // Journal of Bone and Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — No. 5. — P. 684-694.

322. U.S. Food and Drug Administration. Reclast (zoledronic acid): Drug Safety Communication - New Contraindication and Updated Warning on Kidney Impairment. Posted 09/01/2011. Доступно по http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270464.htm.

323. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster D.W., Ebeling P.R., Felsenberg D., Gagel R.F., Gilsanz V., Guise T., Koka S., McCauley L.K., McGowan J., McKee M.D., Mohla S., Pendrys D.G., Raisz L.G., Ruggiero S.L., Shafer D.M., Shum L., Silverman S.L., Van Poznak C.H., Watts N., Woo S.-B., Shane E. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research // Journal of Bone and Mineral Research. — 2007. — Vol. 22. — Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. — No. 10. — P. 1479-1491.

324. Marie P.J. Signaling Pathways Affecting Skeletal Health // Current Osteoporosis Reports. — 2012. — Vol. 10. — No. 3. — P. 190-198.

325. Tashjian A.H., Chabner B.A. Commentary on Clinical Safety of Recombinant Human Parathyroid Hormone 1-34 in the Treatment of Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women // Journal of Bone and Mineral Research. — 2002. — Vol. 17. — No. 7. — P. 1151-1161.

326. Vahle J.L., Sato M., Long G.G., Young J.K., Francis P.C., Engelhardt J.A., Westmore M.S., Ma Y.L., Nold J.B. Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety // Toxicologic Pathology. — 2002. — Vol. 30. — No. 3. — P. 312-321.
327. Miller P.D., Schwartz E.N., Chen P., Misurski D.A., Krege J.H. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment // Osteoporosis International. — 2007. — Vol. 18. — No. 1. — P. 59-68.
328. Nielsen S.P., Slosman D., Sørensen O.H., Basse-Cathalinat B., De Cassin P., Roux C., Meunier P.J. Influence of Strontium on Bone Mineral Density and Bone Mineral Content Measurements by Dual X-Ray Absorptiometry // Journal of Clinical Densitometry. — 1999. — Vol. 2. — No. 4. — P. 371-379.
329. Recker R.R., Marin F., Ish-Shalom S., Möricke R., Hawkins F., Kapetanos G., De La Peña M.P., Kekow J., Farrerons J., Sanz B., Oertel H., Stepan J. Comparative Effects of Teriparatide and Strontium Ranelate on Bone Biopsies and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. — 2009. — Vol. 24. — No. 8. — P. 1358-1368.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1) Белая Ж.Е., д.м.н., профессор, заведующая отделением остеопороза и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»
2) Белова К.Ю. д.м.н., заведующая областным лечебно-диагностическим центром остеопороза и остеоартроза ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. В. Соловьева»; доцент кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Ярославского государственного медицинского университета, член общества пациентов с остеопорозом "Остеорус", член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».
3) Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

4) Гронская С.А., врач-эндокринолог отделения остеопороза и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», член общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»
5) Дедов И.И., д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России
6) Дзеранова Л.К., д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
7) Драпкина О.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, президент Национального общества усовершенствования врачей им. С.П. Боткина, президент Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей) России, президент Национальной ассоциации биобанков
8) Древаль АВ., д.м.н. профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической эндокринологии ФУВ МОНИКИ, руководитель отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНИКИ) им.М.Ф. Владимирского, главный эндокринолог Московской области
9) Дубовицкая Т.А., к.м.н., врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; не является членом профессиональной ассоциации
10) Дудинская Е.Н., д.м.н., заведующая лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член общественной

организации «Российская ассоциация эндокринологов», член общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»

11) Ершова О.Б., д.м.н., профессор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Ярославского государственного медицинского университета; руководитель общества пациентов с остеопорозом «Остеорус», вице-президент общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».
12) Жданова А.С., врач-эндокринолог, аспирант отделения остеопороза и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, член общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»
13) Kanis JA, международный консультант, профессор, директор Центра метаболических заболеваний костей Университета Шеффилд, Великобритания, профессор Католического университета Австралии (Мельбурн), почетный президент Международного фонда остеопороза (президент IOF с 2008 по 2017 год), член его научного комитета IOF, председатель рабочей группы IOF по эпидемиологии и качеству жизни.
14) Крюкова И.В., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва; член Российской ассоциации эндокринологов
15) Лесняк О.М., д.м.н., президент Российской Ассоциации по остеопорозу, профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; президент общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»; член общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»
16) Мамедова Е.О., к.м.н., старший научный сотрудник отделения остеопороза и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; не является членом профессиональной ассоциации
17) Марченкова Л.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделением реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава РФ, член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

18) Мельниченко Г.А., д.м.н., академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
19) Мокрышева Н.Г., д.м.н., Академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России,Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
20) Никанкина Л.В., к.м.н., заведующая Клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; не является членом профессиональной ассоциации
21) Никитинская О.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»; член общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»
22) Петряйкин А.В, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», член «Российского общества рентгенологов и радиологов»
23) Пигарова Е.А., д.м.н., директор института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
24) Родионова С.С., д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического центра остеопороза ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" Минздрава России, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»
25) Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
26) Скрипникова И.А., д.м.н, руководитель отдела профилактики остеопороза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической

медицины" Минздрава России, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»

27) Тарбаева Н.В., к.м.н., врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва; не является членом профессиональной ассоциации
28) Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, член-корр РАН, директор обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный гериатр Минздрава России; президент общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»
29) Торопцова Н.В., д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»
30) Фадеев ВВ, д.м.н, член-корр РАН, директор клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
31) Фарба Л.Я., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; заместитель председателя член общероссийской общественной организации «Ассоциация травматологов-ортопедов России»
32) Цориев Т.Т., к.м.н., врач-эндокринолог КДЦ ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины МЗ РФ, Москва; не является членом профессиональной ассоциации
33) Юренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»; член общественной организации «Российская ассоциация по менопаузе»

34) Якушевская О.В., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация по менопаузе»

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с остеопорозом составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №103н от 28.02.2019г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике остеопороза у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-ревматологи;
3. Врачи-травматологи-ортопеды;
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи общей практики (семейные врачи);
6. Врачи-акушеры-гинекологи;
7. Врачи-неврологи;
8. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с остеопорозом.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Таблица 3. Точка вмешательства FRAX по 10-летней вероятности (в процентах) основных патологических переломов эквивалентных вероятности переломов у женщин с патологическим переломом в анамнезе без других факторов риска (ИМТ = 24 кг/м^2), без данных по МПК [14]

Возраст (годы)	10-летняя вероятность переломов (%)		
	Точка терапевтического вмешательства[1]	Низкая вероятность переломов[2]	Высокая вероятность переломов[3]
40	10,75	4,87	12,9
41	11,05	5,04	13,26
42	11,34	5,21	13,61
43	11,61	5,37	13,93
44	11,9	5,53	14,28
45	12,2	5,71	14,64
46	12,5	5,89	15
47	12,79	6,06	15,35
48	13,07	6,23	15,68
49	13,35	6,4	16,02
50	13,61	6,55	16,33
51	13,89	6,72	16,67
52	14,14	6,88	16,97
53	14,43	7,06	17,32
54	14,73	7,25	17,68
55	15,03	7,44	18,04
56	15,34	7,65	18,41

Возраст (годы)	10-летняя вероятность переломов (%)		
	Точка терапевтического вмешательства[1]	Низкая вероятность переломов[2]	Высокая вероятность переломов[3]
57	15,69	7,87	18,83
58	16,02	8,09	19,22
59	16,39	8,33	19,67
60	16,77	8,58	20,12
61	17,03	8,76	20,44
62	17,32	8,96	20,78
63	17,56	9,14	21,07
64	17,79	9,31	21,35
65	18,04	9,5	21,65
66	18,28	9,69	21,94
67	18,55	9,9	22,26
68	18,81	10,1	22,57
69	19,09	10,33	22,91
70	19,3	10,53	23,16
71	19,69	10,84	23,63
72	20,16	11,22	24,19
73	20,69	11,65	24,83
74	21,2	12,09	25,44
75	21,71	12,54	26,05
76	22,07	12,92	26,48
77	22,4	13,3	26,88
78	22,73	13,7	27,28
79	22,84	13,97	27,41
80	22,85	14,18	27,42

Возраст (годы)	10-летняя вероятность переломов (%)		
	Точка терапевтического вмешательства[1]	Низкая вероятность переломов[2]	Высокая вероятность переломов[3]
81	22,9	14,26	27,48
82	22,74	14,21	27,29
83	22,37	14,01	26,84
84	21,84	13,69	26,21
85	21,11	13,25	25,33
86	20,36	12,78	24,43
87	19,32	12,12	23,18
88	18,08	11,32	21,70
89	16,84	10,53	20,21
90	15,73	9,82	18,88

Примечания:

[1] Точка терапевтического вмешательства – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза. Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения.

[2] Низкая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, и пациент не нуждается в лечении остеопороза.

[3]Высокая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение

рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза.

Приложение А3.1 Характеристика лекарственных препаратов для лечения постменопаузального остеопороза

Препарат	Исследо-вание	Критерии включения	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года) *		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях высокого риска							
Алендроновая кислота**[1]	[161]	Переломы тел позвонков, МПК ≤0,68 г/м^2	71	2027	15,0	8,0	0,53 (0,41–0,68) -47%
Терипаратид**, 20 мкг[4]	[202]	Переломы тел позвонков и Т-критерий в L1-L4 или Neck ≤-1, если меньше 2 умеренных переломов	69	1637	14,0	5,0	0,35 (0,22–0,55) -65%
Ибандроновая кислота[1]	[168]	Переломы тел позвонков и L1-L4 Т-критерий от -2,0 до -5	69	2946	9,6	4,7	0,38 (0,25–0,59) -62%
Ибандроновая кислота[1]	[55]	Переломы тел позвонков и Т-критерий в L1-L4 от -2,0 до -5	70	708	9,6	4,9	0,50 (0,34–0,74) -50%
Стронция ранелат**, 2 г	[318]	Переломы тел позвонков, МПК в L1-L4 ≤0,840 г/м^2	69	1649	32,8	20,9	0,59 (0,48–0,73) -41%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[172]	Т-критерий в ШБ ≤-2,5 ± переломы тел позвонков или Т-критерий ≤-1,5 и не	73	7765	10,9	3,3	0,30 (0,24–0,38) -70%

Препарат	Исследо-вание	Критерии включения	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года) *		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
		менее 2 средних или 1 легкий перелом тел позвонков					
Ромосозумаб 210 мг	[215]	МПК -2,5SD или ниже по Т-критерию в бедренной кости (Total hip или Neck)) и один или более перелом позвонка; МПК -2,0SD или ниже по Т-критерию в бедренной кости (Total hip или Neck) в сочетании с двумя и более переломами тел позвонков или переломом проксимального отдела бедренной кости, которые произошли за 3–24 месяца до рандомизации	74	4093	-	4,0 vs 6,3 (alendronate)	0,63 (0.47-0.83) -37%
Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях среднего или низкого риска (без переломов в анамнезе)							
Алендроновая кислота**, 70 мг[1]	[162	Т-критерий в Neck ≤-2 SD	68	4432	3,8	2,1	0,56 (0,39–0,80) -44%
Алендроновая кислота**, 70 мг[1]	[162	Подгруппа женщин, Т-критерий ≤ -2,5 SD	Данные отсутствуют (недоступны)	1631	4,0	2,0	0,50 (0,31–0,82) -50%

Препарат	Исследо-вание	Критерии включения	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года) *		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
Деносумаб**, 60 мг	[181]	Т-критерий в L1-L4 или бедренной кости от -2,5 SD до -4 SD; 60-90 лет	72	7868	7,2	2,3	0,32 (0,26–0,41) -68%
Снижение риска переломов бедренной кости							
Алендроновая кислота**[1]	[161]	Переломы позвонков с МПК ≤0,68 г/м^2	71	2027	2,2	1,1	0,49 (0,23–0,99) -51%
Алендроновая кислота**[1,2]	[162]	Т-критерий в ШБ ≤-2[3]	68	4432	0,8	0,7	0,79 (0,43–1,44) недостоверно
Алендроновая кислота[1,2]	[162]	Т-критерий в ШБ ≤-2,5[3] (анализ в подгруппе)	Данные отсутствуют (недоступны)	1631	1,6	0,7	0,44 (0,18–1,97) недостоверно
Стронция ранелат**, 2 г	[319]	Остеопороз (Т-критерий <-2,5) с или без предшествующих переломов		4932	3,4	2,9	0,85 (0,61–1,19) недостоверно
Стронция ранелат**, 2 г	[319]	Возраст ≥74 лет с Т-критерием ≤-2,4 (анализ в подгруппе)	80	1977	6,4	4,3	0,64 (0,412–0,997) -36%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[172]	Т-критерий в Neck ≤-2,5 или менее ± переломы позвонков или Т-критерий ≤-1,5 и не менее 2 мягких или 1 умеренный перелом позвонков	73	7765	2,5	1,4	0,59 (0,42–0,83) -41%
Деносумаб**,	[181]	Т-критерий в L1-L4 или	72	7868	1,2	0,7	0,60 (0,37–0,97)

Препарат	Исследо-вание	Критерии включения	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года) *		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
60 мг		бедренной кости от -2,5 SD до -4 SD; 60-90 лет					-40%
Ромосозумаб 210 мг	[214]	Т-критерий в бедренной кости от -2,5 до -3,5SD	71	7180	1,8	0,5	0,27 (0,16–0,47) -73%

Примечания: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости

* – кроме случаев, оговоренных/указанных в столбце 1

1 – Историческая справка, в первоначальных регистрационных исследованиях использовались алендроновая кислота в дозе 10 мг для ежедневного применения, ибандроновая кислота 2,5 мг для ежедневного применения и ибандроновая кислота 20 мг внутривенно через день по 12 доз каждые 3 месяца. В настоящее время лечение осуществляется в соответствии с действующими инструкциями

2 – 4,2-летнее исследование

3 – МПК скорректирована по популяции NHANES, для препаратов входит в список ЖНВЛП

4 – 20-месячное исследование

 # справочная информация (в исследовании включены различные пациенты с высоким риском переломов как с переломами в анамнезе, так и с низкой МПК) При наличии патологических переломов кодируется Остеопороз с патологическим переломом (M80) Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом

Бифосфонаты (БФ)

Механизм действия

БФ представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменён на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь Р-С-Р не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизмененной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [320]. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфат-синтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования гераннил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [321].

Алендроновая кислота**

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, ГКО.

Противопоказания к применению: стриктура пищевода, ахалазия, неспособность больного стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 мин после приема препарата, гипокальциемия, повышенная чувствительность к алендроновой кислоте.

Режим назначения: Препарат выпускается в таблетках по 70 мг. Принимается перорально 1 раз в 7 дней перорально. Алендроновая кислота** должна быть принята утром натощак за 30 мин до еды, их необходимо запивать стаканом простой воды. После приема таблетки важно сохранять вертикальное положение тела в течение 30-40 минут для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, нельзя принимать пищу или жидкость, кроме простой воды.

Ибандроновая кислота

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз.

Противопоказания к применению. Для всех лекарственных форм: повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата; гипокальциемия. Для раствора для в/в введения: беременность; период кормления грудью, тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) или клиренс креатинина <30 мл/мин). С осторожностью (для таблеток) — тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Режим назначения: Препарат выпускается в таблетках по 150 мг и растворах для инъекции 3 мг в 3 мл. Таблетированную ибандроновую кислоту следует принимать с частотой 1 раз в месяц, утром натощак, запивая стаканом простой воды. После приема препарата необходимо сохранять вертикальное положение тела и воздержаться от приема пищи и других лекарственных препаратов в течение 60 мин. Ибандроновая кислота в форме 3 мг в 3 мл шприце вводится внутривенно в течение 15-30 секунд с частотой 1 раза в 3 месяца.

Золедроновая кислота**

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, ГКО, профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией), профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим БФ и другим компонентам препарата, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Режим назначения: Препарат выпускается во флаконах 5мг/100 мл. Вводится внутривенно с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Для лечения остеопороза частота введения – 1 раз в год, для профилактики – 1 раз в 2 года.

Безопасность лечения БФ

Нежелательные явления со стороны желудочного тракта (трудности при глотании, эзофагит и гастрит) встречаются при применении пероральных препаратов из группы БФ, внутривенные БФ не оказывают влияния на желудочно-кишечный тракт. Все БФ выводятся в неизмененном виде почками и противопоказаны пациентам с СКФ ниже 30–35 мл/мин. Для выявления пациентов группы риска необходимо контролировать уровень креатинина крови до начала лечения [322]. Для внутривенных БФ характерна гриппоподобная реакция (возможно развитие реакции и при приеме таблетированных препаратов, но реже) в ответ на введение препарата. Так, по данным клинического исследования гриппоподобная реакция (повышение температуры тела, артралгии, миалгии, слабость и т.д.) наблюдалась в 32% случаев после первого введения золедроновой кислоты**, в 7% после второй инфузии и в 2% после третьего введения. Данные симптомы, как правило, исчезают спустя 3 дня после введения БФ [322]. Прием нестероидных противовоспалительных и

противоревматических препаратов (ибупрофена**, парацетамола**) облегчает симптомы гриппоподобной реакции.

На фоне длительного применения БФ для лечения остеопороза были зарегистрированы случаи остеонекроза челюсти. Данное осложнение более распространено при лечении онкологических заболеваний, при введении высоких доз БФ. Риск развития остеонекроза челюсти при лечении остеопороза увеличивается, если продолжительность терапии БФ составляет более пяти лет [323]. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более пяти лет) относятся патологические атипичные переломы бедренной кости. Часто таким переломам предшествует боль в области бедра и паха, которая может быть двусторонней. При подозрении на атипичный перелом бедренной кости необходимо выполнить рентгенографию обеих бедренных костей, при необходимости МРТ [225]. В некоторых случаях при атипичном переломе бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ.

Моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL)(АТХ M05BX Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей) - деносумаб.**

Деносумаб** – человеческое антитело к RANKL [181, 182]. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов.

В отличие от БФ, деносумаб** уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносумаб** не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [183].

Показания к применению:

- постменопаузальный остеопороз;
- остеопороз у мужчин;
- ГКО;
- предупреждение потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию [181–186].

Безопасность применения деносумаба**

По результатам трёхлетнего исследования с участием 7868 человек препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Статистически значимо чаще у пациентов, получавших деносумаб**, наблюдалась экзема (118 чел. – 3% по сравнению с 65 чел. – 1,7% в группе плацебо), метеоризм (84 чел. – 2,2% по сравнению с 53 чел. – 1,4% в группе плацебо), воспаление подкожной жировой клетчатки (в том числе рожистое воспаление) 12 человек (0,3%) по сравнению 1 человеком (<0,1%) в группе плацебо Деносумаб** может способствовать развитию гипокальцемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция.

Остеонекроз нижней челюсти на фоне терапии деносумабом** развивается крайне редко и встречается при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями с метастатическим поражением скелета (при более высоких дозах препарата). Атипичные переломы бедренной кости редко ассоциированы с применением деносумаба**.

Польза от лечения деносумабом** значимо превосходит риски редких нежелательных эффектов.

Противопоказания и ограничения терапии деносумабом**

Гипокальциемия, повышенная чувствительность к препарату. Беременность или кормление грудью.

Режим назначения деносумаба**

Для лечения остеопороза деносумаб** вводится подкожно в дозе 60 мг каждые 6 месяцев. Препарат выпускается в шприце с предварительно набранной дозой.

Терипаратид**

Терипаратид** (генноинженерный фрагмент молекулы паратгормона (1-34 ПТГ)) относится к анаболической терапии остеопороза. Под анаболическим эффектом, в данном случае, понимается преимущественное действие на остеобласт, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, уменьшение их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту (через Wnt сигнал), и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активации моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [324, 325].

Режим назначения

Подкожные инъекции в дозе 20 мкг 1 раз в сутки, ежедневно. Терипаратид** выпускается в стеклянном картридже, который укреплён в одноразовую ручку,

рассчитанную для введения 28 доз. Хранить препарат необходимо в холодильнике, однако в течение несколько часов (до 36 часов), возможно, пребывание при комнатной температуре.

Показания к применению:

- остеопороз у женщин в постменопаузальном периоде;
- **первичный остеопороз или остеопороз, обусловленный гипогонадизмом**, у мужчин;
- остеопороз с повышенным риском переломов у мужчин и женщин, обусловленный длительной системной терапией ГКС

Нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления (менее 10% испытуемых) были головокружение и судороги в ногах [202, 326]. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после инъекции, 11% – у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида** [202]. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4-6 часов после инъекции и полностью нормализовалось через 24 часа. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Антитела к терипаратиду** были обнаружены у 3–8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на МПК или уровень кальция.

Применение терипаратида** у пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30–49 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгией или камнеобразования в почках [327].

Противопоказания и ограничения

Гиперкальциемия, первичный гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, необъяснимое повышение щелочной фосфатазы, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, злокачественные новообразования костной ткани или метастатическое поражение кости, аллергическая реакция к терипаратиду** или компонентам растворителя.

Стронция ранелат**

Стронция ранелат** 2 г в саше для приема ежедневно в ходе клинических исследований демонстрировал умеренную противопереломную эффективность (Приложение А3.1). Снижение риска переломов бедренной кости наблюдалось только в субпопуляции пациентов старше 74 лет с остеопорозом в шейке бедренной кости. «Двойной», или слабый анаболический эффект на костную ткань при применении стронция

ранелата** [318] не подтвердился в дальнейших исследованиях [328]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция в кристаллической решетке гидроксиапатита было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [328, 329].

Ромосозумаб

Ромосозумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), образующееся в линии клеток млекопитающих (яичник китайского хомячка) при помощи технологии рекомбинантной ДНК **(АТХ М05ВХ Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей)**. Приблизительная молекулярная масса ромосозумаба составляет 149 кДа.

Механизм действия

Ромосозумаб подавляет действие склеростина, фактора, регулирующего метаболизм костной ткани. Усиливает образование костной ткани и, в меньшей степени, уменьшает резорбцию костной ткани. В исследованиях на животных было показано, что ромосозумаб стимулирует образование новой костной ткани на поверхности губчатого и компактного вещества кости посредством увеличения активности остеобластов, что ведет к увеличению массы губчатого и компактного вещества и прочности костей, а также улучшению их структуры.

Показания к применению:

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов.

Режим назначения:

Рекомендуемая доза ромосозумаба составляет 210 мг (вводят в виде двух подкожных инъекций по 105 мг) 1 раз в месяц в течение 12 месяцев.

Нежелательные явления:

Наиболее частыми нежелательными реакциями были назофарингит (13,6%) и артралгия (12,4%). Реакции гиперчувствительности наблюдались у 6,7% пациентов, получавших ромосозумаб. Гипокальциемия отмечалась редко (у 0,4% пациентов, получавших ромосозумаб). В рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению с алендронатом у пациентов, получавших ромосозумаб, отмечалось повышение частоты развития серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с контрольной группой .

Противопоказания и ограничения:

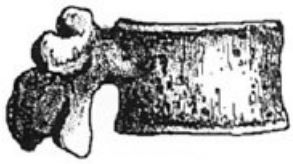
Гиперчувствительность к ромосозумабу и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; гипокальциемия; наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе; возраст до 18 лет; период беременности и грудного вскармливания.

Приложение А3.2 Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета.

ПЛАЗМА или СЫВОРОТКА
Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе
Общий (клинический) анализ крови развернутый (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и др. патологии)
Анализ крови биохимический общетерапевтический (Исследование уровня общего кальция, ионизированного кальция в крови, Исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), Исследование уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня общего магния в сыворотке крови, Определение активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, Исследование уровня глюкозы в крови) – исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии
ПО ПОКАЗАНИЯМ (при наличие клинической картины, по мнению врача)
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови +/- Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови (патология щитовидной железы)
Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови (диагностика нарушений минерализации скелета)
Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (диагностика гипер- и гипопаратиреоза)
Исследование уровня общего тестостерона в крови и лютеинизирующего и фоликулостимулирующего гормона у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)
Проведение у отдельных групп пациентов (редко)
- Исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации (диагностика злокачественных моноклональных гамммапатий: множественная миелома и др.)
- Определение содержания антител к тканевой трансглютаминазе в крови (диагностика глютеновой энтеропатии)
- Исследование уровня железа сыворотки крови и Исследование уровня ферритина в крови (нарушения всасывания, анемии)
- Исследование уровня гомоцистеина в крови (наследственный синдром гомоцистинурии)
- Исследование уровня пролактина в крови (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин)
- Определение активности триптазы в крови (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)
Исследование гистамина в крови (при подозрении на системный мастоцитоз)
МОЧА (при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин)
Проведение у отдельных групп пациентов (редко)

- Исследование белка Бенс-Джонса в моче методом иммунофиксации (скрининг) (диагностика множественной миеломы и др. моноклональных гаммапатий)
Исследование уровня кальция, фосфора в моче, в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомаляции)
- Исследование уровня свободного кортизола в (эндогенный гиперкортицизм)

Приложение А3.3 Метод оценки компрессионных деформаций тел позвонков [86, 87]

Норма (0 степень) 	**Передняя деформация**	**Средняя деформация**	**Задняя деформация**
Перелом 1 степени (начальная деформация, снижение высоты тела на 20-25%)			
Перелом 2 степени (средняя деформация, снижение высоты тела на 25-40%)			
Перелом 3 степени (выраженная деформация, снижение высоты тела позвонка более 40%)			

Приложение А 3.4 Содержание кальция в молочных продуктах на 100 г [293]

Продукт	**Кальций (мг)**
Молоко и кисломолочные продукты	
Молоко 1,5% – 3,5%	120
Молоко топленое 4%	124
Сливки	90
Кефир 1% –3,2%	120
Ацидофилин	126
Напиток «Снежок», «Плодово-ягодный»	109
Простокваша 1% – 3,2%	118
Ряженка 1% – 6%	124
Варенец 2,5%	118
Йогурт	124
Творог нежирный 2%	120
Творог 9%	164
Творог 18%	150

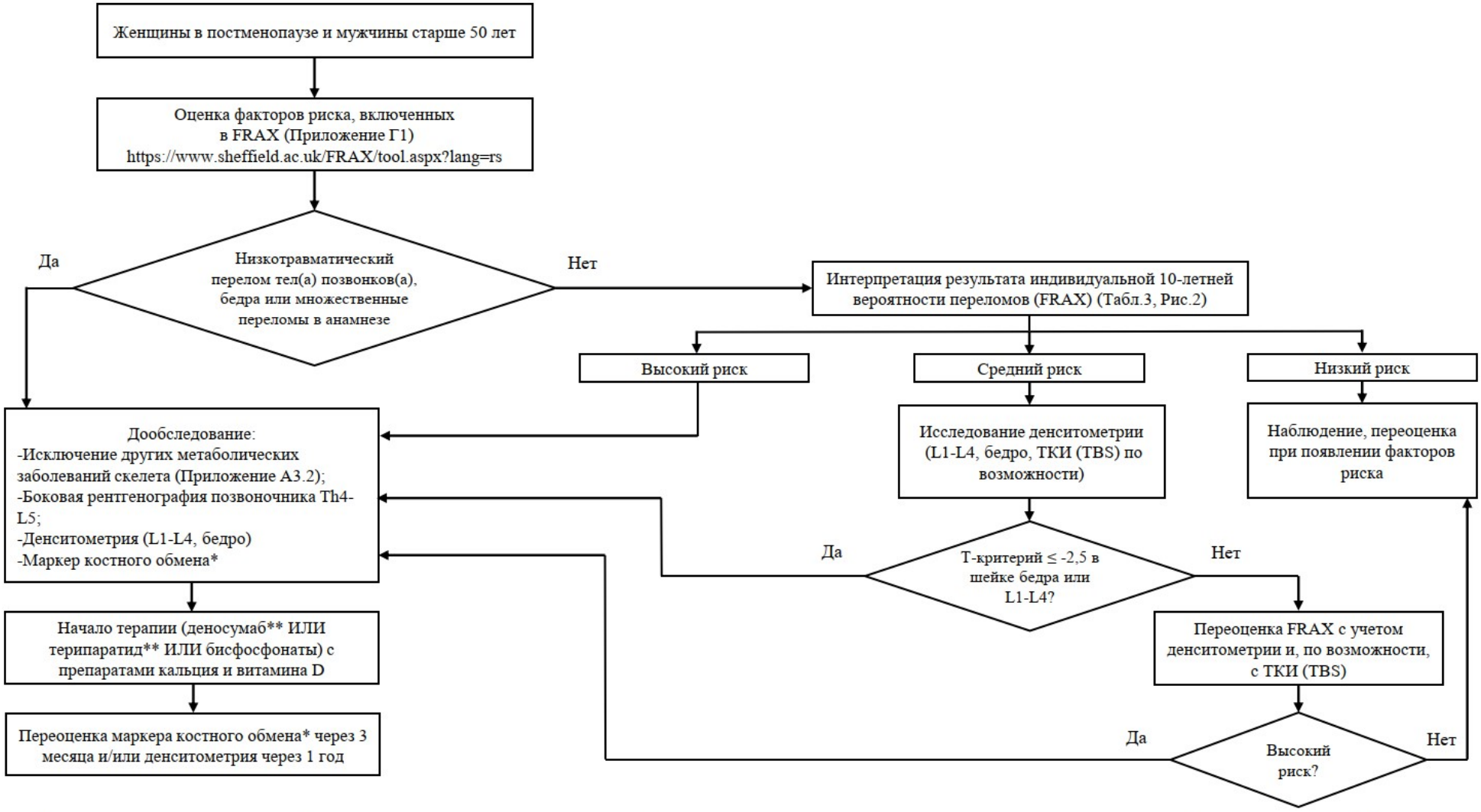
Продукт	Кальций (мг)
Сыр домашний нежирный	166
Масса творожная «Московская»	135
Масса творожная «Особая»	120
Сырок ванильный глазированный	105
Сметана	90
Мороженое пломбир	156
Сыры	
Сусанинский, Костромской, Латвийский, Российский	900
Пошехонский, Углический, Голландский, Чеддер, Советский, Швейцарский	1000
Адыгейский, Камамбер	520
Брынза, сулугуни, колбасный (копченый)	630
Сыры плавленые	300

Приложение А 3.5 Дополнительные остеоденситометрические технологии [136]

При ККТ производится перевод рентгеновской плотности (HU) в МПК мг/мл с помощью зависимостей, полученных при использования калибровочных стандартов (фантомов) или иных методов [146, 147, 150]. При ККТ производится измерение общей МПК: трабекулярной кости в телах позвонков (мг/мл) и суммарной проекционной (кортикальной слой и губчатое вещество) в бедренной кости (г/см2) [145]. При диагностике остеопороза для позвоночника Т-критерий не применим, однако были предложены альтернативные диагностические критерии Американской коллегии радиологов (ACR) - норме соответствуют значения МПК более 120 мг/мл, остеопении от 120 до 80 мг/мл, остеопорозу – менее 80 мг/мл [149]. При ККТ проксимального отдела бедренной кости возможно применение Т-критерия для интеграции во FRAX [145, 148, 150]. *Высокая лучевая нагрузка при проведении ККТ [146], невозможность прямого сравнения объемной МПК позвоночника и проекционной при ДРА (DXA), а также занижение Т критерия бедренной кости для ККТ относительно ДРА (при общей высокой корреляции двух методов) [148, 150] позволяют обосновать применение ККТ <u>только</u> для оппортунистического скрининга остеопороза у пациентов при выполнении КТ по другим показаниям [148, 151]. Это позволит реализовать потенциал увеличивающегося объема КТ исследований, обеспечивая формирование групп риска пациентов с подозрением на остеопороз. При определении у пациента МПК, соответствующего остеопорозу по данным ККТ, необходима консультация клинициста и выполнение ДРА (DXA) исследования.*
Периферическая DXA измеряет МПК предплечья, большеберцовой кости, пальца или пяточной кости, что может быть использовано для оценки риска переломов позвонков и в целом у женщин в постменопаузе. пККТ высокого разрешения (пККТ-ВР, HR-pQCT) в лучевой и большеберцовой костях обеспечивает измерение объемной плотности, костной структуры и микроархитектоники *Однако нет оснований для установления диагноза остеопороза, пациенты должны направляться на аксиальную денситометрию. Недостаточно доказательств прогностической способности в отношении переломов у мужчин. Периферическая DXA ассоциирована с незначительной лучевой нагрузкой; не является подходящим методом мониторинга МПК после лечения.*
Количественная ультразвуковая денситометрия (КУЗД, QUS) не измеряет напрямую МПК, определяя скорость звука (SOS) и/или широкополосное ослабление ультразвука (BUA) в пяточной кости, большеберцовой кости, надколеннике и других периферических локусах скелета. Сложносоставные параметры, включающие в себя SOS и BUA, могут быть использованы в клинической практике. Валидизированные КУЗД-приборы для пяточной кости позволяют прогнозировать переломы у женщин в постменопаузе (риск переломов позвонков, бедренной кости) и у мужчин в возрасте 65 лет и старше (переломы бедренной кости и внепозвоночные переломы). QUS не ассоциирована с какой-либо лучевой нагрузкой.
<u>Радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия (REMS)</u> *основана на*

спектральном анализе отраженного от кости ультразвукового сигнала, при этом происходит подсчет индекса OS (osteoporotic score) [152] с последующей косвенной оценкой МПК [153]. Методика REMS обладает следующими преимуществами: оценка параметров проводится в зонах осевого скелета (поясничные позвонки и шейка бедренной кости); как и при КУЗД, отсутствует лучевая нагрузка на пациента и оператора; процедура не требует специально подготовленного помещения; возможно проведение обследование пациентов с выраженным дегенеративно-дистрофическим процессом в поясничном отделе позвоночника, кальцификацией брюшного отдела аорты [153]. REMS денситометр можно перемещать между кабинетами и зданиями, выполнять обследования маломобильных пациентов, включая исследования на дому и в специализированных учреждениях. Результаты измерений могут быть представлены в виде Т критерия и сильно коррелируют с ДРА [153, 154]. Также может быть рассчитан параметр FS (Fragility score), оценивающий хрупкость кости [155].

REMS денситометрия продолжает исследоваться как дополнительный метод инструментальной диагностики остеопороза, который потенциально может стать суррогатным аналогом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DXA), когда ее проведение необходимо, но по каким-то причинам невозможно.



*Исследование маркеров костного обмена (костеобразования при назначении анаболической терапии или костной резорбции при назначении антирезорбтивной терапии (Табл.2)) является дополнительным методом раннего контроля эффективности терапии, который можно использовать вместе с денситометрией или вместо денситометрии, если последняя недоступна.
Под средним риском понимается нахождение результата 10-летней вероятности переломов (FRAX) в оранжевой зоне, а так же числовой результат таблицы риска переломов FRAX (Табл.3, Рис.2)

Приложение В. Информация для пациента

Что такое остеопороз?

Остеопороз – это заболевание, при котором кости становятся хрупкими и могут легко ломаться. В норме кость имеет пористое строение, при остеопорозе уменьшается костная масса и нарушается структура кости

Кто болеет Остеопорозом?

Согласно данным международного общества остеопороза, каждая третья, а в странах с высокой продолжительностью жизни каждая вторая женщина старше 50 лет имеет перелом, связанный с остеопорозом. Поэтому 80% среди пациентов с остеопорозом – это женщины в постменопаузе (после прекращения менструаций).

Болеют остеопорозом и мужчины старшей возрастной группы (после 50 лет), а также пациенты любого возраста и пола, страдающие некоторыми эндокринными, ревматическими заболеваниями, тяжёлыми поражениями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), пациенты после пересадки внутренних органов, люди с ограниченной подвижностью, вследствие любых причин, а также пациенты, длительно принимающие некоторые медикаменты (противоэпилептические препараты, глюкокортикоиды, препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности и т.д.)

Чем опасен Остеопороз?

У пациентов с остеопорозом переломы происходят при минимальной травме (падение с высоты собственного роста, чихании, кашле, подъёме тяжестей и т.д.) или даже без травматического воздействия.

Самые опасные переломы, связанные с высокой смертностью – это переломы бедренной кости. Если такой перелом случился, необходимо хирургическое лечение.

Кроме того, остеопороз становится причиной патологических переломов рук (лучевой, плечевой костей), костей голени, таза, ключицы, рёбер при падении с высоты собственного роста.

Самые частые патологические переломы – это переломы тел позвонков. Перелом тела позвонка может сопровождаться болью в спине. Наличие одного перелома значительно увеличивают вероятность последующих переломов позвонков. Множественные переломы тел позвонков приводят к изменению осанки, снижению роста на 4–5 см и более.

Как заподозрить Остеопороз?

Некоторые называют остеопороз «безмолвной эпидемией». Пациента с остеопорозом без переломов обычно ничего не беспокоит. Вместе с тем, существуют

факторы риска переломов, которые позволяют сориентироваться пациенту и врачу. Даже пациенту под силу оценить свою индивидуальную 10-летнюю вероятность основных переломов (FRAX).

Как диагностировать Остеопороз?

Для врача важно знать, были ли у Вас переломы, развившиеся при минимальной травме, в возрасте после 45 лет. Иногда наличие такого перелома достаточно, чтобы диагностировать остеопороз.

Для ранней диагностики остеопороза (когда переломов ещё нет) наиболее точный метод – двухэнергетческая рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Это безболезненный и безопасный метод для оценки минеральной плотности кости. Плотность костной ткани измеряется в поясничных позвонках, бедренной кости и иногда при необходимости в лучевой кости. Этого достаточно, чтобы сориентироваться о состоянии всего скелета. Уровень лучевой нагрузки при проведении исследования в 10 раз меньше, чем при стандартной рентгенографии лёгких. До проведения исследования желательно избегать использования контрастных средств. Вас попросят снять все металлические предметы с тех зон, где будут проводить исследование (нижняя треть туловища, бёдра, предплечье). Ультразвуковые приборы (исследование костной плотности по пяточной кости, фаланге пальца и т.д.) являются методом скрининга, а не постановки диагноза.

Для определения причины остеопороза, выбора оптимального препарата для лечения и динамического наблюдения врачу могут потребоваться анализы крови, мочи, а также боковая рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника, иногда компьютерная томография позвоночника или магниторезонансное исследование.

Существуют ли методы лечения остеопороза?

На сегодняшний день, медикаментозное лечение остеопороза позволяет значительно уменьшить риск переломов и повысить костную плотность. Первые результаты лечения можно увидеть через 1 год, если ориентироваться на прибавку минеральной плотности кости по данным рентгеноденситометрии. Минимальная продолжительность непрерывного лечения остеопороза в большинстве случаев составляет 3 года. Однако у некоторых пациентов непрерывное лечение продолжается до 5 и более лет. Иногда врач может прекратить лечение и затем вновь возобновить терапию. Вместе с тем, выполнение рекомендаций специалиста позволяет предупредить переломы, сохранить осанку и, таким образом, значительно улучшить качество жизни. Новые препараты обладают высокой

эффективностью в сочетании с всё более редким и удобным приёмом. Появление препаратов-копий позволяет сделать лечение остеопороза всё более доступным.

Внимание! *Препараты отличаются по эффективности, показаниям, противопоказаниям и их применение требует наблюдения врача.*

Можно ли предупредить остеопороз?

Заботиться о здоровье костей нужно с детского возраста. Особенно важно вести здоровый образ жизни в период набора пика костной массы (до 25–30 лет). Чем больше «пик костной массы», тем позже снижение костной массы достигнет того «порога», за которым стоит перелом.

Для профилактики остеопороза рекомендуется:

1. Потреблять достаточное количество кальция и витамина D в течение всей жизни

Источники кальция в пище:

• 100 г нежирных молочных продуктов (молоко, кефир, йогурт, мороженное, творог) содержат 100-120 мг кальция;

• 100 г твёрдого сыра могут содержать до 1000 мг кальция;

• кальций также содержится в шпинате, брокколи, рыбных консервах с костями и продуктах, обогащённых кальцием (апельсиновый сок, каши – если указано, что продукт обогащён кальцием).

Витамин D играет важную роль для усвоения кальция и здоровья костей и мышц. У молодых людей витамин D синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Достаточно гулять 15–30 минут с открытым лицом и кистями, чтобы получить адекватный уровень витамина D. Однако у пожилых людей возможности кожи синтезировать витамин D снижаются.

2. В течение всей жизни заниматься любительским спортом:

Физические упражнения, которые выполняются на ногах (ходьба, бег, теннис, танцы, занятия на тренажёрах), благоприятны для лучшего набора пика костной массы и улучшения качества кости у молодых людей. Эти упражнения менее эффективны у женщин в постменопаузе для увеличения костной массы. Вместе с тем, упражнения, направленные на увеличение мышечной массы и улучшение равновесия благоприятны для предупреждения падений. Истощающие физические нагрузки, напротив, могут приводить к преждевременной потере минеральной плотности кости.

3. Избегать вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем):

Курение негативно влияет на кости. Курящие женщины имеют более низкий уровень эстрогенов, раньше вступают в климакс. Курение влечёт худшее усвоение кальция из

продуктов питания. Люди, которые выкуривают пачку сигарет ежедневно, обычно имеют на 5–10% меньше костной массы к 50 годам, по сравнению с некурящими.

Злоупотребление алкоголем (более 2–3 установленных единиц алкоголя ежедневно, регулярно – соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл)) приводит к снижению костной плотности даже у молодых мужчин и женщин. Алкоголизм увеличивает риск переломов из-за потери костной массы, недостатка питательных веществ и увеличению частоты падений.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка риска перелома по шкале FRAX [3]

Название на русском языке: ФРАКС – Инструмент оценки риска перелома

Оригинальное название (если есть): FRAX ®

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка риска перелома

Содержание: Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием минеральной плотности кости ответьте на следующие вопросы.

Анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения

Возраст: ☐ Дата рождения: год: ☐ месяц: ☐ день: ☐

2. Пол ○ Мужской ○ женский

3. Вес (кг) ☐

4. Рост (см) ☐

5. Предшествующий перелом ◉ нет ○ да

6. Перелом бедра у родителей ◉ нет ○ да

7. Курение в настоящее время ◉ нет ○ да

8. Глюкокортикостероиды ◉ нет ○ да

9. Ревматоидный артрит ○ нет ○ да

10. Вторичный остеопороз ○ нет ○ да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день ○ нет ○ да

12. Минеральная плотность кости (МПК) ☐

Ключ (интерпретация): Результат оценки риска перелома в оранжевой зоне: рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. При выявлении остеопороза (Т-критерий ≤ -2,5) показано назначение антиостеопоротической терапии без повторной оценки риска перелома.

Утверждено:
Президент
Общероссийской
общественной организации
«Российское общество
дерматовенерологов
и косметологов»
Приказ № 34/2025-КР
от 22.12.2025
А.А. Кубанов

Клинические рекомендации

Пиодермии

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **L00, L01, L02, L08.0, L08.8, L08.9, L73.8, 73.9, L74.0, L74.1, L74.3, L74.8, P39.4**

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения: **2025**

Разработчики клинических рекомендаций:

- **Российское общество дерматовенерологов и косметологов**

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 55) от 04.12.2025

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 14
2.1 Жалобы и анамнез 14
2.2 Физикальное обследование 14
2.3 Лабораторные диагностические исследования 14
2.4 Инструментальные диагностические исследования 15
2.5 Иные диагностические исследования 15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 16
3.1 Консервативное лечение 16
3.2 Хирургическое лечение 24
3.3 Иное лечение 24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации,в том числе основанных на использовании природных лечебных фактров 24
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 24
6. Организация медицинской помощи 25

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 26
Критерии оценки качества медицинской помощи 26
Список литературы....28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....33
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 34
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....36
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 37
Приложение В. Информация для пациента 38
Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях……39

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

SSSS – синдром стафилококковой обожженной кожи (staphylococcal scalded skin syndrome)

STSS – синдром стрептококкового токсического шока (streptococcal toxic shock syndrome)

Термины и определения

Пиодермии – инфекционные заболевания кожи, развивающиеся в результате внедрения в нее возбудителей – патогенных пиококков, наиболее частыми из которых являются стафилококки и стрептококки.

Фолликулит – гнойное воспаление волосяного фолликула.

Сикоз вульгарный (сикоз стафилококковый, сикоз непаразитарный) – хроническое рецидивирующее воспаление фолликулов в зоне роста бороды, усов, бровей, волос на лобке, в подмышечных ямках.

Везикулопустулез (перипорит, остеопорит) – гнойное воспаление устьев мерокринных потовых желез.

Фурункул – гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и окружающей подкожно-жировой клетчатки.

Карбункул – обширное острое гнойно-некротическое воспаление дермы и подкожной жировой клетчатки с вовлечение в воспалительный процесс нескольких бдизлежащих волосяных фолликулов.

Абсцесс кожи – отграниченное гнойное воспаление, сопровождающееся некрозом.

Гидраденит – гнойное воспаление апокриновых желез.

Целлюлит – острое инфекционное воспаление дермы и подкожно-жировой клетчатки.

Эктима – глубокое поражение тканей с изъязвлением на ограниченном участке.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пиодермии (гнойничковые болезни кожи) представляют собой инфекционные заболевания кожи, развивающиеся в результате внедрения в нее болезнетворных бактерий – патогенных пиококков, наиболее частыми из которых являются стафилококки и стрептококки.

В настоящее время название «пиодермии» используется практически только на территории Российской Федерации, в других странах чаще применяется термин «инфекции кожи и мягких тканей» (ИКМТ), который объединяет инфекционные заболевания кожи (фолликулит, импетиго, фурункул) и подлежащих тканей – подкожной клетчатки, мышц или фасций (рожа, панариций, абсцессы, флегмоны, некротизирующий фасциит). В широком понимании ИКМТ включает не только инфекции бактериальной природы, но и спектр поражений мягких тканей грибковой и вирусной этиологии. Наиболее близким по значению определению «пиодермии» является термин, используемый в США с 2013 года – «острые бактериальные инфекции кожи и ее придатков» [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудителями пиодермий, как правило, являются стафилококки и стрептококки, наиболее часто – *S. aureus, S. haemolyticus, S. epidermidis, Str. pyogenes.* Стафилококки и стрептококки весьма распространены в окружающей среде: в воздухе (в виде аэрозолей), в пыли помещений, на одежде, белье. Они нередко обнаруживаются на коже здорового человека. Этиологическими агентами пиодермий могут являться и другие микроорганизмы – *Proteus vulgaris, Str. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis,* выявляющиеся в большинстве случаев в ассоциациях со стафилококками и стрептококками. Патогенные свойства данных микроорганизмов определяются их способностью в процессе жизнедеятельности вырабатывать токсины, ферменты и другие биологически активные вещества [2–5].

Стафилококки, попадая на поверхность кожного покрова, проникают в его естественные отверстия (устья волосяных фолликулов, потовых желез), потому они поражают преимущественно придатки кожи, распространяются вглубь и вызывают гнойно-экссудативную воспалительную реакцию. Первичными элементами кожной сыпи

при стафилодермии, в зависимости от глубины проникновения стафилококков в кожу и выраженности воспаления, является пустула, папуло-пустула или узел. Исключение составляют эпидемический пемфигоид и стафилококковый синдром обваренной кожи, возбудителем которых является коагулазопозитивный *S. aureus* II фагогруппы, 71 фаготипа, который способен выделять особый экзотоксин – эксфолиатин (эпидермолизин), вызывающий диффузное поражение кожи с образованием пузыря в эпидермисе [1, 4, 5].

Стрептококки поражают эпидермис, не проникая в придатки кожи, распространяются не в глубину кожи, а по ее поверхности, вызывая серозно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием первичного элемента кожной сыпи – дряблого интраэпидермального пузыря (фликтены).

Коагулазопозитивный *S. aureus* – один из самых распространенных и опасных для человека болезнетворных микроорганизмов, что обусловлено его высокой вирулентностью и способностью формировать резистентность к антибиотикам.

Значимую роль в распространении гнойничковых заболеваний кожи играет метициллин-резистентный стафилококк (MRS), регистрируемый как при внутрибольничных вспышках, так и при внебольничных инфекциях. Штаммы MRS устойчивы к большой группе антибиотиков – бета-лактамов, включающих в себя пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. Среди метициллин-резистентных стафилококков чаще всего выявляются штаммы *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE).

Str. pyogenes (β-гемолитические стрептококки группы А) обычно распространяются посредством переноса от инфицированного лица или носителя. Основными источниками такой передачи являются лица с инфекциями верхних дыхательных путей. Около 10% общей популяции людей являются бессимптомными носителями *Str. pyogenes*. В основном это взрослые люди с локализацией данного возбудителя в ротоглотке, реже – в преддверии носовых ходов. Однако следует отметить, что 15–20% школьников являются носителями *Str. pyogenes* в глотке.

Развитие инфекционного заболевания также связано с путями передачи инфекции и состоянием макроорганизма.

К экзогенным факторам, способствующим развитию пиодермий и их рецидивов, относят нарушение кожного барьера (микротравмы, ссадины, мацерация), загрязнение кожи, повышенное потоотделение, смещение pH кожи в щелочную сторону, длительное действие высоких и низких температур. Факторами риска синдрома стафилококкового

токсического шока являются: развитие раневой инфекции, обширные ожоги, язвы, травмы кожи, послеродовые инфекции.

К эндогенным факторам риска развития пиодермий относятся различные эндокринопатии, прежде всего нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), ожирение, различные иммунодефицитные состояния, поражение периферических сосудов (облитерирующий эндартериит, атеросклероз), недостаточное поступление белков в организм, гиповитаминоз, хронические интоксикации, наличие очагов стафилококковой инфекции в органах и тканях [1, 3, 4].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пиодермии относятся к наиболее часто встречаемым заболеваниям кожи. Тем не менее, точно оценить их распространенность среди населения сложно из-за разнообразия клинических проявлений и быстрого (в течение 7–10 дней) разрешения высыпаний в большинстве случаев заболевания. Наиболее часто пиодермии регистрируются у детей, особенно стрептококковое импетиго, и лиц в возрасте 50–65 лет. Среди взрослых больных пиодермиями преобладают мужчины, у которых диагностируется 60–70% всех случаев заболевания. Заболеваемость ИКМТ составляет 2,5–5 тыс. случаев на 100 тыс. чел в год. Пик заболеваемости пиодермиями приходится на летние месяцы. В госпитализации нуждаются от 5% до 10% больных ИКМТ. Ряд исследователей отмечает тенденцию к снижению уровня заболеваемости ИКМТ в последние годы [1–3, 6, 7].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10):

- L00 – Синдром стафилококкового поражения кожи в виде ожогоподобных пузырей;
- L01 – Импетиго;
- L02 – Абсцесс кожи, фурункул и карбункул;
- L08.0 – Пиодермия;
- L08.8 – Другие уточненные местные инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- L08.9 – Местная инфекция кожи и подкожной клетчатки неуточненная;
- L73.8 – Другие уточненные болезни фолликулов;
- L73.9 – Болезнь волосяных фолликулов неуточненная;
- L74.0 – Потница красная;
- L74.1 – Потница кристаллическая;

- L74.3 – Потница неуточненная;
- L74.8 – Другие болезни мерокринных потовых желез;
- P39.4 – Неонатальная инфекция кожных покровов.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от возбудителя заболевания и клинических особенностей поражения пиодермии подразделяют на следующие виды. Следует отметить, что приведенная классификация достаточно условна, поскольку в настоящее время считается, что так называемые стрептодермии нередко вызываются стафилококками [1, 4, 5, 7, 8]:

Стафилодермии:

1. Поверхностные:
   - остиофолликулит;
   - фолликулит;
   - сикоз;
   - везикулопустулез;
   - эпидемическая пузырчатка новорожденных;
   - стафилококковой синдром обожженной кожи (СССС);
   - стафилококковый синдром токсического шока (ССТШ).
2. Глубокие:
   - фурункул/фурункулез;
   - карбункул;
   - множественные абсцессы кожи (псевдофурункулез);
   - острый гидраденит.

Стрептодермии:

1. Поверхностные:
   - импетиго стрептококковое;
   - щелевое импетиго;
   - паронихия;
   - интертригинозная стрептодермия;
   - хроническая диффузная стрептодермия.
2. Глубокие:
   - эктима вульгарная.

Стрептостафилодермии:

- поверхностное импетиго вульгарное.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Стафилодермии

Остиофолликулит (импетиго Бокхарта)

Заболевание характеризуется появлением желтовато-белой пустулы размером с булавочную головку, пронизанной волосом. Возникает в результате воспаления устья волосяного фолликула. На 3–4-е сутки пустула ссыхается с образованием желтоватой корки, точечная эрозия эпителизируется. Преимущественная локализация заболевания – кожа в области бороды, усов, груди, конечностей [1, 4, 5, 7, 8].

Фолликулит

Заболевание характеризуется появлением ограниченного воспалительного инфильтрата в виде узелка ярко-красного цвета, болезненного при пальпации. На 2–3-й день формируется пустула, наполненная желтовато-зеленым содержимым, в центре которой виден волос или устье фолликула. Через 5–7 суток пустула ссыхается с образованием желтоватой корочки над эрозией, которая быстро эпителизируется [1, 4, 5, 7, 8].

Сикоз вульгарный (сикоз стафилококковый, сикоз непаразитарный)

Заболевание характеризуется появлением на коже в зоне роста бороды, усов, бровей, волос на лобке, в подмышечных ямках остиофолликулита и фолликулита. Процесс носит рецидивирующий характер – высыпания образуются на одних и тех же местах, в результате чего постепенно формируются очаги кожи с выраженной инфильтрацией, синюшно-бурого цвета, на которых имеются пустулы, эрозии, серозно-гнойные корки [1, 4, 5, 7, 8].

Везикулопустулез (перипорит, остеопорит, потница)

Заболевание часто встречается у новорожденных, но может развиваться у детей в любом возрасте, иногда у взрослых. Появлению везикулопустулеза предшествует усиленное потоотделение (вследствие перегревания, лихорадки) и замедление испарения пота (плотное укутывание детей, плохо проницаемая одежда, высокая влажность). На коже в области складок шеи (у новорожденных), головы, груди, спины, живота появляются множественные красные точечные пятна (*потница красная*), на поверхности которых могут формироваться пустулы с молочно-белым содержимым (*потница белая*) или пузырьки с прозрачной жидкостью (*потница кристаллическая*) [1, 4, 5, 7, 8].

Фурункул

Заболевание характеризуется появлением очень болезненного узла, окруженного по периферии зоной эритемы и отека. На поверхности фурункула имеется пустула с

волосом в центре. Через несколько дней в центре фурункула вокруг волосяного фолликула формируется зона некроза (некротический стержень). Пустула вскрывается, и гнойно-некротические массы выходят на поверхность. После опорожнения фурункула образуется язва, которая затем рубцуется. *Фурункулез* характеризуется появлением множественных фурункулов на ограниченных участках кожи (*ограниченный фурункулез*), или имеет диссеминированный характер (*распространенный фурункулез*). Заболевание протекает остро (до 6 недель – *острый фурункулез*) или наблюдается на протяжении нескольких месяцев и лет (*хронический фурункулез*) [1, 4, 5, 7, 8].

Карбункул

Заболевание характеризуется вовлечением в гнойно-некротическое воспаление нескольких волосяных фолликулов, что приводит к появлению крупного (диаметром 5–10 см) крайне болезненного узла темно-красного или багрового цвета, нечетко отграниченного от окружающей ткани, на поверхности которого имеется несколько пустул. После вскрытия пустул формируется глубокий некроз с образованием глубокой обширной язвы [1, 4, 5, 7, 8].

Множественные абсцессы новорожденных

Наблюдается у детей первых месяцев жизни, нередко на фоне дистрофии, при сопутствующих тяжелых заболеваниях (пневмония, анемия). Поражаются эккринные потовые железы. Заболевание характеризуется появлением подкожных узлов багрово-красного цвета с синюшным оттенком величиной от 0,5 до 2,0 см. В центре узлов образуется зона флюктуации, при вскрытии узлов выделяется желто-зеленый сливкообразный гной. После разрешения процесса остаются рубчики. Преимущественная локализация заболевания – кожа в области затылка, спины, ягодиц, задней поверхности бедер [4, 5, 9, 10].

Острый гидраденит

Заболевание характеризуется появлением в толще кожи болезненных узлов размерами от 3–4 до 5–8 см, синюшно-багрового цвета. Через 4–5 суток появляется флюктуация, узлы вскрываются с образованием фистул и появлением гнойного отделяемого. Преимущественная локализация поражений – кожа в подмышечной области, паховых складок и промежности [1, 4, 5, 7, 8].

Эпидемическая пузырчатка новорожденных

Заболевание появляется на 3–5-й день, реже – на 8–15-й день после рождения и характеризуется появлением на неизмененной коже распространенных «вялых» пузырей (фликтен) размером от 0,5 до 2,0 см, с мутным содержимым. На месте вскрывшихся пузырей наблюдаются влажные эрозии с остатками покрышки из отслоившегося

эпидермиса, на поверхности которых корки не образуются. Период высыпания пузырей длится от нескольких дней до 2–3 недель. Высыпания локализуются на коже в области пупка, нижней части живота, аногенитальной области, крупных складок, при обширном поражении – на коже груди, спины, конечностях, редко – на ладонях и подошвах. Заболевание протекает с повышением температуры тела. Эпидемическая пузырчатка высоко контагиозна для новорожденных детей. Заражение новорожденных происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией [4, 5, 9, 10].

Стафилококковой синдром обожженной кожи

Поражение кожи аналогично таковому при эксфолиативном дерматите. Наблюдается у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет. Заболевание характеризуется появлением распространенных эритем, чаще всего возникающих после перенесенного гнойного конъюнктивита, отита или инфекций верхних дыхательных путей. В паховых и подмышечных складках наблюдаются очаги мацерации. Вокруг естественных отверстий образуются импетигинозные корки. Поражение кожи прогрессирует в течение 24–48 часов от скарлатиноподобной сыпи до спонтанных крупных пузырей. Симптом Никольского положительный. В течение 5–7 дней отмечается эпителизация эрозий с последующим отшелушиванием [4, 5, 9, 10].

Синдром токсического шока (СТШ)

СТШ – шоковое состояние, вызванное экзо- и эндотоксинами бактерий. Заболевание характеризуется лихорадкой (≥38.9°С), диффузной эритродермией, десквамацией (через 1–2 недели после начала заболевания, преимущественно на ладонях и подошвах), гипотензией, поражением многих органов. Описаны также транзиторная алопеция, онихолизис, усиление потоотделения в области кистей и стоп.

Отмечается нарушение общего состояния больного в виде мышечной слабости, боли в мышцах, головной боли, судорог, диареи, рвоты, одышки. Возможен летальный исход (у 5% больных) [4, 5, 9, 10].

Стрептодермии

Стрептодермии чаще характеризуются поверхностным поражением гладкой кожи и складок со склонностью к периферическому росту очагов поражения. Придатки кожи не поражаются [1, 2, 7, 8].

Импетиго

В настоящее время импетиго в подавляющем большинстве случаев вызывается *S.aureus*. Выделяют 2 формы импетиго – небуллезную, на долю которой приходится более 70% случаев, и буллезную. Небуллезная форма вызывается как *S.aureus*, так и бета-гемолитическим стрептококком группы А. Буллезная форма ассоциирована с *S.aureus* 11

группы, 71 фаготипа. Наблюдается у детей разных возрастных групп и является высоко контагиозным заболеванием. Заболевание характеризуется появлением фликтен с серозным или серозно-гнойным содержимым. В результате вскрытия пузырей образуются эрозии. Гнойное содержимое ссыхается с образованием серо-желтых корок, отпадающих через 3–5 суток. Рубцов и атрофии не образуется. Преимущественная локализация заболевания – кожа лица (область вокруг носа, рта) [1, 2, 7, 8].

Буллезное импетиго

Заболевание характеризуется появлением пузырных высыпаний, наполненных серозно-гнойным содержимым и окруженных венчиком гиперемии. После вскрытия пузырей образуются эрозии, покрытые тонкими листовидными корочками. Преимущественная локализация заболевания – нижние конечности, тыл кистей [1, 2, 7, 8].

Щелевое импетиго (заеда)

Заболевание характеризуется появлением фликтен, быстро вскрывающихся с образованием неглубоких щелевидных линейных трещин и эрозий с мацерированным эпидермисом по периферии. Преимущественная локализация заболевания – углы рта, область наружных углов глазных щелей, основание крыльев носа [1, 2, 7, 8].

Интертригинозная стрептодермия

Для интертригинозной стрептодермии характерно появление фликтен, быстро вскрывающихся с образованием мокнущих эрозий с резкими фестончатыми границами и отсевами по периферии. Преимущественная локализация заболевания – кожа соприкасающихся поверхностей крупных складок: паховых, подмышечных, шейной, ягодичной областей. Данная форма пиодермии часто встречается у детей с избыточной массой тела, сахарным диабетом, повышенной потливостью [1, 2, 7, 8].

Паронихия (поверхностный панариций)

Заболевание характеризуется появлением фликтены на воспаленном основании, локализующейся области околоногтевых валиков [1, 2, 7, 8].

Хроническая диффузная стрептодермия

Чаще наблюдается у взрослых лиц. Заболевание характеризуется периодическим появлением небольших фликтен, склонных к периферическому росту и слиянию. На месте вскрывшихся фликтен образуются серозно-гнойные корки. В результате рецидивирования высыпаний на одних и тех же местах формируются инфильтрированные участки кожи застойно-синюшного цвета. Частым осложнением является развитие микробной экземы. Преимущественная локализация заболевания – область нижних конечностей (голени), а также участки кожи вокруг инфицированных ран, свищей, ожогов [1, 2, 7, 8].

Эктима

Заболевание характеризуется появлением фликтены с гнойным содержимым, которое в течение нескольких дней ссыхается в корку. Под коркой в течение 1–2 недель развивается глубокая язва с отечными воспаленными мягкими краями и дном. Дно язвы покрыто некротическим, гнойно-слизистым налетом. В течение 3–4 недель язва рубцуется. Преимущественная локализация заболевания – кожа нижних конечностей [1, 2, 7, 8].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Диагноз пиодермии устанавливается на основании следующих данных:

1) жалобы – на чувство жжения и боль в пораженной области у некоторых пациентов с пиодермией;
2) данные анамнеза (оценивается течение заболевания, а также учитывается, что у некоторых пациентов могут быть предшествующие появлению высыпаний травмы кожи, а также способствующие развитию пиодермии сопутствующие заболевания);
3) характерной клинической картины – среди проявлений заболевания кожи отмечаются пустулезные или папулопустулезные высыпания и/или гнойные корки.
4) для подтверждения диагноза пиодермии с определением возбудителя могут быть использованы лабораторные методы исследования – микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

2.1 Жалобы и анамнез

Больные предъявляют жалобы на чувство жжения и боль в пораженной области, возможен зуд. При тяжелых формах пиодермий и распространенных поражениях кожи возможно повышение температуры, симптомы интоксикации.

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией с целью определения тяжести течения пиодермии общий (клинический) развернутый анализ крови [11, 12]

Уровень убедительности рекомендаций С **(уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: *для тяжелого течения пиодермий и распространенных поражений кожи характерны лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания нейтрофилов в крови при дифференцированном подсчете лейкоцитов (лейкоцитарной формулы).*

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией с целью выявления сахарного диабета, нарушений углеводного обмена и других состояний, способствующих развитию пиодермий и их тяжелому течению, анализ крови биохимический общетерапевтический [11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией ~~в отдельных случаях~~ в случаях необходимости установления этиологического фактора (определения видовой принадлежности микроорганизма) микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [40, 41, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией ~~в отдельных случаях~~в случаях необходимости подбора эффективных антибактериальных препа~~р~~натов микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпных элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам [11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками пиодермии при необходимости дифференциальной диагностики пиодермии с сифилисом определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяется.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный при хроническом течении пиодермии для исключения

сопутствующей патологии и определения необходимого объема диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от выявленной патологии [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный при хроническом течении пиодермии для исключения сопутствующей патологии и определения необходимого объема диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от выявленной патологии [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение направлено на устранение этиологического фактора и частичный или полный регресс клинических проявлений. Для лечения пациентов с пиодермиями применяется наружная и системная лекарственная терапия. Для наружной терапии используются антисептики и дезинфицирующие средства, антибиотики и противомикробные препараты, применяемые в дерматологии, а при наличии зудящих дерматозов, осложненных вторичной пиодермией, – кортикостероиды в комбинации с антибиотиками. В случаях, когда необходима системная терапия, назначаются антибактериальные препараты системного действия. Лекарственный препарат выбирается на основе информации о состоянии пациента и потенциальных инфекциях. Для лечения простых инфекций легкой и средней степени тяжести антибактериальные препараты системного действия могут быть назначены перорально, однако при осложненных тяжелых инфекциях может потребоваться парентеральное введение антибактериальных препаратов системного действия.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуются** пациентам с пиодермией для санации очагов поражения с целью частичного или полного регресса высыпаний антисептики и дезинфицирующие средства:

хлоргексидин** 0,5%, 0,2%, 0,05%, 0,02% раствор для местного и наружного применения, 0,05% спрей для местного и наружного применения для обработки кожи вокруг высыпаний и пораженных участков 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней [11, 13–15, 42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Применение хлоргексидина** в форме раствора и спрея у детей требует осторожности.*

или

повидон-йод** 10% раствор для местного и наружного применения наносить на область высыпаний 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней [11, 13, 14, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *10% раствор для местного и наружного применения повидон-йод противопоказан в период новорожденности.*

- **Рекомендуются** пациентам с пиодермией для санации очагов поражения с целью частичного или полного регресса высыпаний антибиотики и противомикробные препараты, применяемые в дерматологии:

#бацитрацин + неомицин 250 МЕ/г+5000 МЕ/г мазь, порошок для наружного применения пациентам детского возраста на область высыпаний 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней [16–18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Режим дозирования мази бацитрацин + неомицин для детей до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Доза неомицина для детей до 18 лет не должна превышать 1 г в сутки (около 200 г мази) в течение 7 дней.*

или

#бацитрацин + неомицин 250 МЕ/г+5000 МЕ/г мазь, порошок для наружного применения взрослым пациентам на область высыпаний 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней [16–18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

или

#мупироцин 2% мазь для наружного применения на область высыпаний 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней [19–21].

Уровень убедительности рекомендаций А **(уровень достоверности доказательств – 1)**

Комментарии: *Ограничений по применению 2% мази мупироцин у детей нет.*

или

фузидовая кислота 2% крем, мазь для наружного применения взрослым и детям с рождения наносить на область высыпаний 3–4 раза в сутки в течение 7–14 дней [22–24, 43–45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

или

сульфатиазол серебра 2% крем для наружного применения взрослым и детям в возрасте от 2 месяцев на область высыпаний 1–2 раза в сутки в течение 7–14 дней [25, 26, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению 2% мази сульфатиазол серебра являются недоношенность и грудной возраст до 2 месяцев.*

- **Рекомендуется** пациентам с пиодермией в случае острого воспалительного процесса, сопровождающегося мокнутием, интенсивной эритемой и отеком, выраженным зудом, а также при наличии зудящих дерматозов, осложненных вторичной пиодермией, для наружной терапии с целью частичного или полного регресса высыпаний назначение наружно кортикостероиды в комбинации с антибиотиками:

бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения взрослым и детям старше 1 года наносить на пораженный участок кожи 2 раза в сутки в течение 7–14 дней [48, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4**)**

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению крема бетаметазон + фузидовая кислота является детский возраст до 1 года.*

беклометазон + гентамицин + клотримазол крем для наружного применения взрослым и детям старше 7 лет наносить на область высыпаний 2 раза в сутки 7–14 дней [39, 49, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – **4/5)**

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению крема беклометазон +гентамицин + клотримазол является детский возраст до 7 лет.*

бетаметазон + гентамицин + клотримазол крем для наружного применения взрослым и детям старше 2 лет наносить на область высыпаний 2 раза в сутки 7–14 дней [39, 50, 51].

Для взрослой популяции – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для детской популяции – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению крема бетаметазон + гентамицин + клотримазол является детский возраст до 2 лет.*

- **Рекомендуются** пациентам с пиодермией при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, при отсутствии эффекта от наружной терапии, наличии общих явлений (лихорадка, недомогание) и регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангиит), локализации глубоких пиодермий на лице с целью частичного или полного регресса высыпаний антибактериальные препараты системного действия [27–29].

сульфаметоксазол + триметоприм** перорально: детям в возрасте от 3 до 5 лет – 240 мг 2 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет – 480 мг 2 раза в сутки; взрослым и детям в возрасте старше 12 лет – 960 мг 2 раза в сутки. Курс лечения – 5–14 дней [30, 31, 34, 36, 42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению суспензии для приема внутрь сульфаметоксазол + триметоприм** является детский возраст до 6 недель, таблеток сульфаметоксазол + триметоприм** 480 мг – детский возраст до 6 лет, таблеток 120 мг – детский возраст до 3 лет.*

или

амоксициллин ** перорально: взрослым пациентам – 250–500 мг 3 раза в сутки, детям от 3 до 5 лет и/или массой тела от 15 кг и до 19 кг – 250 мг 2 раза в сутки, и в случаях, когда высока вероятность инфекции, вызванной резистентным *Streptococcus pneumoniae,* назначают более высокие дозы 500 мг 2–3 раза в сутки; детям от 5 до 13 лет и/или массой тела от 19 кг и до 40 кг – 250 мг 3 раза в сутки, и в случаях, когда высока вероятность инфекции, вызванной резистентным *Streptococcus pneumoniae,* назначают более высокие дозы 500–1000 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза для детей составляет 100 мг на килограмм массы тела в сутки. Курс лечения 7–10 дней [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению #амоксициллина** в форме таблеток является детский возраст до 3 лет.*

или

амоксициллин + клавулановая кислота** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 600 мг+42,9 мг/5 мл детям от 3 месяцев и старше перорально в суточной дозе 90 мг амоксициллина и 6,4 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в сутки, разделенной на два приема через каждые 12 часов. Курс лечения 7–10 дней. Пациентам с массой тела более 40 кг следует назначать другие формы препарата амоксициллин + клавулановая кислота** в более высоких дозировках. [31–33, 42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению порошка для приготовления суспензии для приема внутрь амоксициллин + клавулановая кислота** является детский возраст до 3 месяцев.*

или

амоксициллин + клавулановая кислота** перорально детям в возрасте старше 12 лет и взрослым – по 1 таблетке (250+125 мг) 3 раза в сутки или по 1 таблетке (500+125 мг) 2 раза в сутки. Курс лечения 7–10 дней [31–33, 42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению таблеток амоксициллин + клавулановая кислота** является детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг.*

или

цефалексин** перорально: детям с массой тела менее 40 кг – 25–50 мг на кг массы тела в сутки, взрослым и детям с массой тела более 40 кг – 250–500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения 7–14 дней [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказаниями к назначению цефалексин** является детский возраст до 3 лет.*

или

цефазолин** внутривенно (струйно или капельно) или глубоко внутримышечно взрослым пациентам в средней суточной дозе – 1–4 г с кратностью введения 3–4 раза в сутки; детям в возрасте 1 месяца и старше в случае инфекций легкой или средней степени тяжести в суточной дозе 25–50 мг/кг, разделенной на 3–4 введения, детям в случае тяжелых инфекций суточная доза может быть увеличена до максимальной рекомендованной дозы – 100 мг/кг. Средняя продолжительность лечения составляет 7–10 дней [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению цефазолина** является период новорожденности до 1 месяца, в том числе недоношенные дети. С осторожностью: Пациентам детского возраста от 1 до 12 месяцев цефазолин** следует назначать с осторожностью.*

или

цефуроксим** перорально таблетки взрослым пациентам 250 мг 2 раза в сутки, детям старше 3 лет – 125 мг (1 таблетка по 125 мг) 2 раза в сутки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь взрослым – по 250 мг 2 раза в сутки, детям – по 125 мг 2 раза в сутки, при тяжелых инфекциях детям в возрасте 2 лет и старше – по 250 мг 2 раза в сутки; при лечении младенцев и детей возможно рассчитывать дозу в зависимости от массы тела – по 10 мг/кг 2 раза в сутки, но не более 250 мг в сутки, при тяжелых инфекциях – 15 г/кг 2 раза в сутки, но не более 500 мг в сутки; внутривенно и внутримышечно взрослым – 750–1500 мг 2–3 раза в сутки, детям в дозе 30–100 мг/кг/сутки, разделенной на 3–4 введения. Курс лечения 7–10 дней [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению таблеток цефуроксим** является детский возраст до 3 лет, гранул для приготовления суспензии для приема внутрь – детский возраст до 3 месяцев. Следует соблюдать осторожность при применении раствора для внутривенного и внутримышечного введения цефуроксим** у новорожденных.*

или

цефотаксим** внутривенно или внутримышечно взрослым и детям старше 12 лет и с массой тела 50 кг и более при инфекциях легкой и средней степени тяжести – 1 г каждые 12 ч (доза может варьировать в зависимости от тяжести инфекции, чувствительности возбудителя и состояния пациента), при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 12 г в сутки, разделенная на 3–4 введения, при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp*., суточная доза должна быть более 6 г, детям до 12 лет и с массой тела до 50 кг – в дозе 100–150 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2–4 введения (при очень тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 200 мг/кг массы тела в сутки), новорожденным только внутривенно в дозе доза 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2–4 введения, при тяжелых инфекциях – в дозе 150–200 мг/кг/сутки, разделенной на 2-4 введения. Курс лечения 5–10 дней [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению цефотаксима внутримышечно является детский возраст до 2,5 лет.*

или

цефтриаксон** внутримышечно взрослые и дети старше 12 лет ≥ 50 кг: по 1–2 г один раз в сутки (каждые 24 часа), в тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону**, суточную дозу можно увеличивать до 4 г; при лечении новорожденных, грудных детей и детей младше 12 лет следует придерживаться следующих режимов дозирования: новорожденным (до 14 дней): 20–50 мг/кг массы тела один раз в сутки; суточная доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела; новорожденным, грудным детям и детям младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): 20–80 мг/кг массы тела один раз в сутки, детям с массой тела свыше 50 кг назначают дозы для взрослых. Курс лечения 7–10 дней [31–34, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Цефтриаксон** противопоказан недоношенным детям до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) и доношенным новорожденным (<28-дневного возраста) в случаях гипербилирубинемии, желтухи или ацидоза, гипоальбуминемии у новорожденных, внутривенного введения кальцийсодержащих растворов новорожденным.*

или

кларитромицин** перорально таблетки или капсулы взрослым и детям старше 12 лет – 250 мг 2 раза в сутки, в случае более тяжелых инфекций дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл детям в дозе 7,5 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная – 500 мг 2 раза в сутки) Курс лечения – 7–10 дней [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению кларитромицина** в форме таблеток и капсул является детский возраст до 12 лет.*

или

доксициклин** перорально: детям в возрасте старше 12 лет и взрослым – 100 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней [33, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению доксициклина** является детский возраст до 8 лет.*

или

миноциклин перорально: детям в возрасте старше 8 лет 4 мг/кг, затем по 2 мг/кг каждые 12 час, взрослым – 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней [33, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению миноциклина является детский возраст до 8 лет.*

или

ципрофлоксацин** взрослым пациентам 250–500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5–15 дней [32, 34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению ципрофлоксацина** является детский возраст до 18 лет.*

или

левофлоксацин** 250–500 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 7–14 дней [32, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению левофлоксацина** является детский возраст до 18 лет.*

или

офлоксацин** взрослым пациентам 200–400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению офлоксацина** является детский возраст до 18 лет.*

или

клиндамицин** перорально взрослым и детям старше 12 лет 600–1800 мг/сут внутрь в 2, 3 или 4 приема (равные дозы); внутривенно или внутримышечно взрослым

пациентам 2400–2700 мг препарата в сутки, разделенные на 2, 3 или 4 равные дозы, детям от 3 до 18 лет – 20–40 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 3 или 4 равные дозы. Курс лечения – 10 дней [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению клиндамицина** в форме капсул является детский возраст до 12 лет. Противопоказанием к назначению #клиндамицина** в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения является детский возраст до 3 лет.*

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам при глубоких пиодермиях (фурункул, карбункул), сопровождающихся абсцедированием, для разрешения патологического процесса и во избежание развития осложнений, вскрытие фурункула (карбункула), и его дренирование [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *решение о проведении хирургического лечения принимается врачом-хирургом или врачом-детским хирургом.*

3.3 Иное лечение

Диетотерапия не применяется.

Обезболивание не применяется.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика пиодермий состоит в своевременной антисептической обработке микротравм, трещин, раневых поверхностей. Следует проводить лечение выявленных общих заболеваний, на фоне которых могут развиться гнойничковые поражения кожи (сахарный диабет, болезни пищеварительного тракта, дыхательной системы и др.)

6. Организация медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с пиодермиями оказывается в виде:

−первичной медико-санитарной помощи;

−специализированной медицинской помощи.

Медицинская помощь может оказываться в следующих условиях:

−амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

−в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

−стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам с пиодермиями предусматривает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению пиодермии, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни.

Первичная медико-санитарная помощь пациентам с пиодермиями включает:

−первичную врачебную медико-санитарную помощь;

−первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается в медицинских организациях врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи, врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении у пациентов впервые появившихся высыпаний на коже или развившегося обострения (рецидива) пиодермии направляют пациентов в медицинскую организацию для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями медицинской организации дерматовенерологического профиля, при отсутствии медицинских показаний для направления в нее.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь пациентам с пиодермиями осуществляется врачами-дерматовенерологами.

При невозможности оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях и наличии медицинских показаний пациент с пиодермией направляется в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях.

Специализированная медицинская помощь пациентам с пиодермией оказывается врачами-дерматовенерологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение с использованием специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

При наличии медицинских показаний лечение пациентов с пиодермией проводят с привлечением врачей-специалистов по соответствующим специальностям. Решение о проведении пациенту с пиодермией хирургического лечения принимается врачом-хирургом или врачом – детским хирургом.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:

1)недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, у пациента с ограниченными высыпаниями;

Показания для оказания медицинской помощи стационарно

1) недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях;
2) заболевания, связанные с действием токсин продуцируемых штаммов стафилококка и стрептококка;
3) распространенные или глубокие процессы, сопровождающиеся нарушением общего состояния.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Частичный или полный регресс высыпаний.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Патология эндокринной системы, различные нарушения иммунного статуса, а также снижение барьерной, защитной функции кожи способствуют развитию пиодермий.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведена наружная терапия антисептиками и дезинфицирующими средствами и/или антибиотиками и противомикробными препаратами, применяемыми в дерматологии, и/или кортикостероидами в комбинации с	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	антибиотиками	
2.	Проведена терапия антибактериальными препаратами системного действия при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, отсутствии эффекта от наружной терапии, наличии общевоспалительных явлений и/или регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангиит), локализации глубоких пиодермий на лице	да/нет

Список литературы

1. Goel A., Garima, Aggarwal N. et al. Skin and soft tissue infections: Current advancement in epidemiology, pathogenesis and management. J Pure Appl Microbiol. 2023; 17 (1): 89–111. doi: 10.22207.
2. Bouza E., Burillo A. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. 2022; 35 (2): 61–71. doi: 10.1097/QCO.0000000000000814.
3. Bassetti M., Peghin M., Castaldo N., Giacobbe D.R. The safety of treatment options for acute bacterial skin and skin structure infections. Expert Opin Drug Saf. 2019; 18 (8): 635–650. doi: 10.1080/14740338.2019.1621288.
4. Hatlen T.J., Miller L.G. Staphylococcal skin and soft tissue infections. Infect Dis Clin North Am. 2021; 35 (1): 81–105. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.003.
5. Linz M.S., Mattappallil A., Finkel D., Parker D. Clinical impact of Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections. Antibiotics (Basel). 2023 Mar 11; 12 (3): 557. doi: 10.3390/antibiotics12030557.
6. Silverberg B. A structured approach to skin and soft tissue infections (SSTIs) in an ambulatory setting. Clin Pract. 2021; 11 (1): 65–74. doi: 10.3390/clinpract11010011
7. Maher E., Anokhin A. Bacterial skin and soft tissue infections in older adults. Clin Geriatr Med. 2024; 40 (1): 117–130. doi: 10.1016/j.cger.2023.09.006.
8. Burillo A., Pulido-Pérez A., Bouza E. Current challenges in acute bacterial skin infection management. Curr Opin Infect Dis. 2024; 37 (2): 71–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000989.
9. Gupta D. Bacterial skin and soft tissue infections in children. Pediatic Infectious Diseases. 2021;3(4). doi: 10.5005/jp-journals-10081-1305
10. Galli L., Novelli A., Ruggiero G. et al. Pediatric impetigo: an expert panel opinion about its main controversies. J Chemother. 2022; 34 (5): 279–285. doi: 10.1080/1120009X.2021.1961185
11. Дерматовенерология. Национальное руководство. (Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова) М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1024 с.
12. Watkins R.R., David M.Z. Approach to the patient with a skin and soft tissue infection. Infect Dis Clin North Am. 2021 Mar; 35 (1): 1–48. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.011.
13. Hoang T.P., Ghori M.U., Conway B.R. Topical antiseptic formulations for skin and soft tissue infections. Pharmaceutics. 2021 Apr 15; 13 (4): 558. doi: 10.3390/pharmaceutics13040558.

14. Privitera G.P., Costa A.L., Brusaferro S. et al. et al. Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. Am. J. Infect. Control. 2017; 45 (2): 180–189.
15. Macias J.H., Alvarez M.F., Arreguin V. et al. Chlorhexidine avoids skin bacteria recolonization more than triclosan. Am. J. Infect. Control. 2016; 44 (12): 1530–1534.
16. Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Стукова Е.И. Клиническая эффективность применения препарата Банеоцин в детской дерматологической практике. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 126–131. doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.126-131.
17. Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15 (2): 131–142.
18. Babushkina I.V., Mamonova I.A., Ulyanov V.Y. Local treatment of local Staphylococcal infection with complex preparations based on metal nanoparticles in the experiment. Bull Exp Biol Med. 2019; 167 (6): 784–786. doi: 10.1007/s10517-019-04622-w.
19. George A., Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. Br J Gen Pract. 2003 Jun; 53 (491): 480–487. PMID: 12939895
20. Koning S., van der Sande R., Verhagen A.P. et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18; 1 (1): CD003261. doi: 10.1002/14651858.CD003261.pub3.
21. Tsai C.C., Yang P.S., Liu C.L. et al. Comparison of topical mupirocin and gentamicin in the prevention of peritoneal dialysis-related infections: A systematic review and meta-analysis. Am J Surg. 2018; 215 (1): 179–185. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.005.
22. Koning S., van Suijlekom-Smit L.W., Nouwen J.L. et al. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial. BMJ. 2002 Jan 26; 324 (7331): 203–206. doi: 10.1136/bmj.324.7331.203.
23. George A., Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. Br J Gen Pract. 2003 Jun; 53 (491): 480–487. PMID: 12939895
24. Hajikhani B., Goudarzi M., Kakavandi S. et al. The global prevalence of fusidic acid resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2021 May 1; 10 (1): 75. doi: 10.1186/s13756-021-00943-6.

25. Резникова М.М., Корсунская И.М., Трофимова И.Б., Тамразова О.Б. Опыт применения аргосульфана в местной терапии язвенных дефектов кожи разного генеза. Клин дерматол венерол. 2004; 4: 89–91.
26. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. Вестн. дерматол. и венерол. 2014; 1: 75–80.
27. Fritz S.A., Shapiro D.J., Hersh A.L. National trends in incidence of purulent skin and soft tissue infections in patients presenting to ambulatory and emergency department settings, 2000–2015. Clin Infect Dis. 2020; 70 (12): 2715–2718.
28. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 2: e10–e52.
29. Haran J.P., Wu G., Bucci V. et al. Treatment of bacterial skin infections in ED observation units: factors influencing prescribing practice. Am J Emerg Med. 2015; 33 (12): 1780–1785.
30. Bowen A.C., Carapetis J.R., Currie B.J. et al. Sulfamethoxazole-trimethoprim (cotrimoxazole) for skin and soft tissue infections including impetigo, cellulitis, and abscess. Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx232.
31. Koning S., van der Sande R., Verhagen A.P. et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan; 2012(1): CD003261.
32. Bassetti M., Peghin M., Castaldo N., Giacobbe D.R. The safety of treatment options for acute bacterial skin and skin structure infections. Expert Opin Drug Saf. 2019; 19 (8): 635–650. Doi: 10.1080/14740338.2019.1621288
33. Draper H.M., Rybak M.J., LaPlante K.L. et al. Antibiotic stewardship in the emergency department setting: Focus on oral antibiotic selection for adults with skin and soft tissue infections. Am J Health Syst Pharm. 2024 Oct 23; 81 (21): e677–e683. doi: 10.1093/ajhp/zxae163
34. Lin H.S., Lin P.T., Tsai Y.S. et al. Interventions for bacterial folliculitis and boils (furuncles and carbuncles). Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 26;2(2):CD013099. doi: 10.1002/14651858.CD013099.pub2.
35. Carris N.W., Pardo J., Montero J., Shaeer K.M. Minocycline as a substitute for doxycycline in targeted scenarios: a systematic review. Open Forum Infect Dis. 2015;2(4):ofv178.

36. Williams D.J., Cooper W.O., Kaltenbach L.A. et al. Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections. Pediatrics. 2011 Sep;128 (3): e479–487. doi: 10.1542/peds.2010-3681.
37. Tarshis G.A., Miskin B.M., Jones T.M. et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45 (8): 2358–2362. doi: 10.1128/AAC.45.8.2358-2362.2001.
38. Täuber V.U., Amin M., Fuchs P., Speck U. Vergleichende Untersuchungen am Menschen zur perkutanen Resorption von Diflucortolonvalerianat, Betamethason-17-valerianat, Beclomethasondipropionat und Fluocinolonacetonid [Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betamethasone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and fluocinolone acetonide]. Arzneimittelforschung. 1976; 26 (7b): 1492–1495.
39. Матушевская Е.В., Масюкова С.А., Скрипкина П.А., Чистякова Т.В. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009; 2 (5): 14–19.
40. Каримова З.Х., Назарова М.Х., Жумаева З.Э. и др. Диагностика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний кожи у детей. Новый день в медицине. 2019; 3 (27): 133–138.
41. Ефимов Д.К., Гончарова Е.А., Хачатурян М.А., Турти Т.В., Макарова Л.М. Тяжелая неонатальная инфекция кожных покровов: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2023; 20 (2): 156–161.
42. Тамразова О.Б., Шмелева Е.А., Миронова А.К., Дубовец Н.Ф. Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермий у детей. Медицинский совет. 2020; (1): 118–129.
43. Загртдинова Р.М., Ляшенко Н.В.,Загртдинова Р.Н., Сергеева Т.П., Кобелева Т.А., Петрунин Д.Д. Опыт лечения бактериальных инфекций кожи у детей в амбулаторной практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2024; 100 (3): 58–64.
44. Масюкова С.А., Гладько В.В., Тарасенко Г.Н. Фузидиевая кислота в лечении пиодермитов и аллергодерматозов, осложненных бактериальной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 6: 54–57.

45. Подсвиров В.А., Подсвирова С.С., Одинец А.В. Клинический случай распространенного буллезного импетиго у ребенка. Вестник молодого ученого. 2022: 11 (1): 18–22.
46. Плиева Л.Р. К терапии поверхностных пиодермий. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 37–39.
47. Тамразова О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 12 (6): 64–73.
48. Хамаганова И.В. Наружная терапия пиодермии у детей. Лечащий врач. 2012; 5: 84.
49. Инфекции кожи. Эффективность в основе, инновации в деталях. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (25): 38–40.
50. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Комбинированные топические кортикостероиды в педиатрической практике: показания к применению и ошибки наружной терапии. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013; 4: 9–14.
51. Лысенко О.В., Кокшарова И.С. Применение отечественного топического препарата при лечении пиодермий. Дерматология в России. 2018; S3: 41–42.
52. Олисова О.Ю., Плиева Л.Р. Терапия пиодермий. Русский медицинский журнал. 2014; 8: 610–612.
53. Еремеева Ж.Г., Фахуртдинова А.Р., Степнова О.А. и др.. Микробиоценоз кожи у лиц с пиодермией и микробной экземой. Бактериология. 2025; 10 (2): 38–44.
54. Гладько В.В., Масюкова С.А., Кахишвшш Н.Н., Тарасенко Т.Н. Опыт применения фуцидина и фуцикорта в лечении пиодермии у военнослужащих. Военно-медицинский журнал. 2007; 328 (5): 21–25.
55. Аравийская, Е.Р., Самцов А.В. Лечение первичных пиодермий и хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией: выбор эффективного препарата. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 682–689.
56. Давиденко М.С., Соколова Т.В., Меньшикова А.И. Критерии выбора топических глюкокортикостероидов для лечения детей. Дерматология в России. 2018; (S3): 15–17.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
2. Самцов Алексей Викторович – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
3. Дубенский Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
4. Хайрутдинов Владислав Ринатович – профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова», доктор медицинских наук, доцент, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
5. Дубенский Владислав Валерьевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева», профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
6. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук.
7. Аравийская Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБУ ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.
8. Котрехова Любовь Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лерматовенерологии ФГБУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова
9. Мерцалова Инна Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-дерматовенерологи.
2. Обучающиеся института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования по специальностям «Дерматовенерология».
3. Ординаторы по специальностям «Дерматовенерология»

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

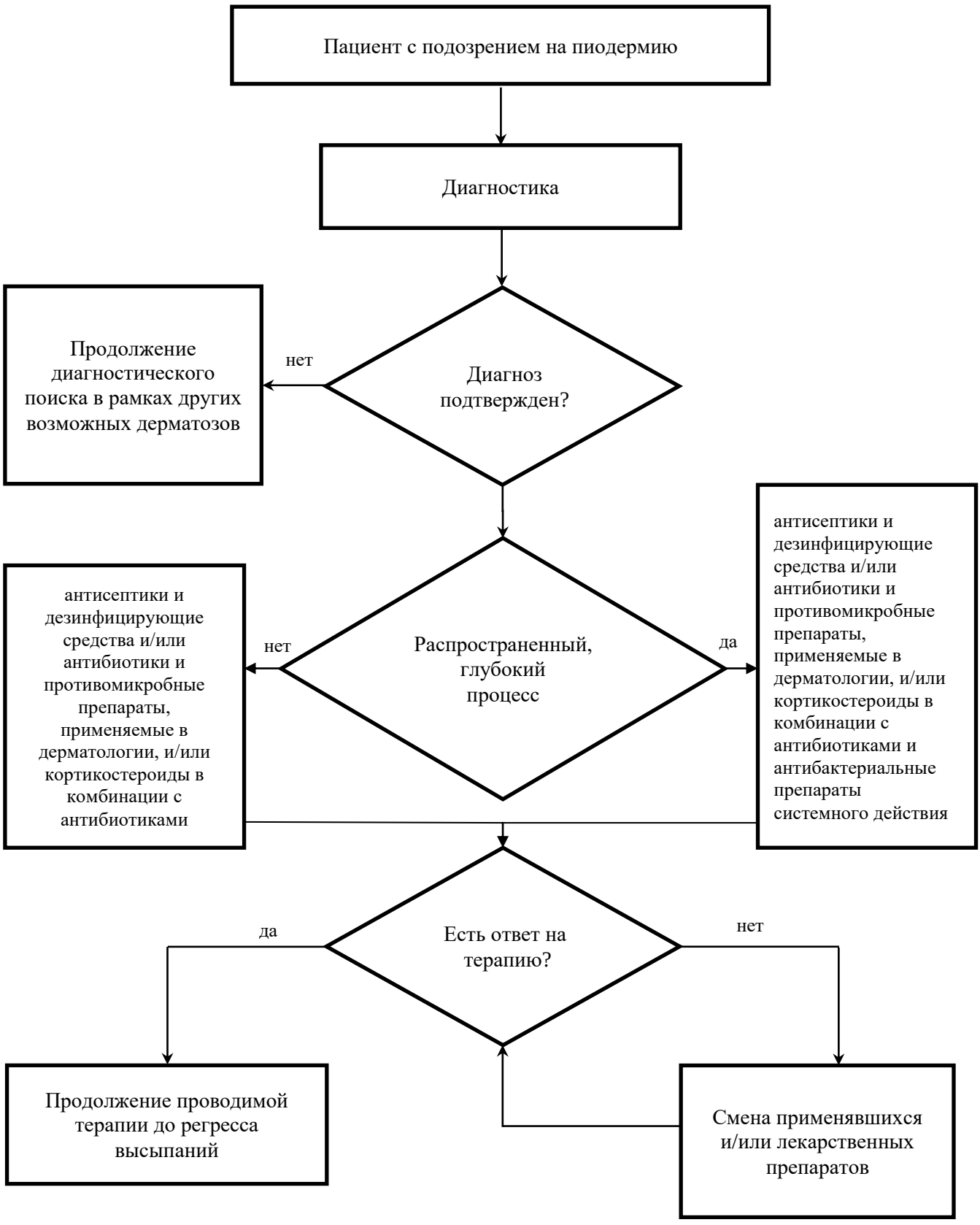
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 24.09.2025 №582н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "дерматовенерология".

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



B. Информация для пациентов

1. Для предупреждения развития пиодермии необходимо избегать травм кожи, в том числе поверхностных.

2. В случае возникновения травм кожи (ссадин, порезов, уколов и т.д.) необходима их своевременная антисептическая обработка.

3. При хроническом течении пиодермии необходимо выявление и лечение заболеваний, способствующих развитию гнойничковых поражений кожи, в частности, сахарного диабета.

4. Необходим рациональный уход за кожей как в очаге поражения, так и вне его.

5. При распространенном кожном процессе не рекомендуется проводить частые водные процедуры и удаление волос путем их сбривания. Волосы в области расположения пиодермических элементов следует состригать.

6. Питание должно быть полноценным, богатым витаминами. Рекомендуется ограничить количество употребляемой соли и углеводов, полностью исключить употребление алкоголя.

Приложение Г1 - Г N. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не используются.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Черепно-мозговая травма у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: S06

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нейрохирургов России
- Всероссийское Общество по детской нейрохирургии

Утверждены

Ассоциацией нейрохирургов России

15 _декабря_ 2025 г.

Одобрены

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Протокол N _55__ 04 _декабря_2025 г.

Оглавление

Оглавление 1
Список сокращений 5
Термины и определения 6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.3 Патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13
2.1 Жалобы и анамнез 14
2.2 Физикальное обследование 15
2.3 Лабораторные диагностические исследования 16
2.4 Инструментальные диагностические исследования 16
2.5 Иные диагностические исследования 21
3. Лечение, включая условия транспортировки, консервативное и хирургическое лечение 21
3.1 Консервативное лечение 21
3.1.1 Догоспитальный этап 21
3.1.1.1 Первичный осмотр пациента 22
3.1.1.2. Восстановление оксигенации на догоспитальном этапе 23
3.1.1.3. Коррекция артериальной гипотензии на догоспитальном этапе 24
3.1.1.4. Медикаментозное лечение 25
3.1.1.5. Условия транспортировки 25
3.1.2. Специализированный стационар 26
3.1.2.1 Мониторинг жизненно-важных функций 28
3.1.2.2. Мониторинг дыхания 29

3.1.2.3.Мониторинг гемодинамики.....30
3.1.2.4. Мониторинг ВЧД.....31
3.1.2.5. Лечение внутричерепной гипертензии.....32
3.1.2.6. Экстренная терапия.....33
3.1.2.7. Базовая терапия внутричерепной гипертензии.....33
3.1.2.8. Профилактика и лечение легочных осложнений.....37
3.1.2.9. Профилактика и лечение внутричерепных гнойных осложнений.....38
3.1.2.10. Посттравматические судороги.....39
3.1.2.11. Питание пострадавших с тяжелой ЧМТ.....40
3.2. Хирургическое лечение ЧМТ.....46
3.2.1. Декомпрессивная трепанация черепа.....44
3.2.2. Хирургическое лечение острых эпидуральных гематом.....45
3.2.3. Хирургическое лечение острых субдуральных гематом.....46
3.2.4. Хирургическое лечение ушибов мозга.....47
3.2.5. Показания к операциям при повреждении структур задней черепной ямки.....47
3.2.6. Хирургическое лечение вдавленных переломов костей черепа.....48
3.3. Иное лечение.....49
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....49
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....50
6. Организация оказания медицинской помощи.....51
6.1. Догоспитальный этап.....51
6.2. Приемное отделение.....51
6.3. Госпитальный этап.....52
6.4. Этап реабилитации.....52
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....52
7.1.Состояние зрачков.....53
7.2. Артериальная гипотензия.....54
7.3. Сочетанные повреждения.....54
7.4. Данные нейровизуализации.....54
7.5. Прогностическая КТ шкала Marshall.....55

8. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи 56
Список литературы 56
Приложение А.1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 69
Приложение А.2. Методология разработки клинических рекомендаций 70
Приложение А.3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 71
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 73
Приложение В. Информация для пациента 78
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 78
Приложение Г.1. Шкала комы Глазго 78
Приложение Г.2. Педиатрическая шкала комы Глазго 79
Приложение Г.3. КТ шкала Marshall 80
Приложение Г.4. Бальная прогностическая КТ шкала 80
Приложение Г.5. Классификация повреждений ствола R. Firsching 81
Приложение Г.6. Шкала исходов Глазго 82
Приложение Г.7. Расширенная шкала исходов Глазго 82
Приложение Г.8. Шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) 83
Приложение Г.9. Шкала классификации сочетанной травмы ISS 84

Список сокращений

МКБ 10 – Международная классификация 10 пересмотра

ЧМТ- черепно-мозговая травма

АТФ – аденозинтрифосфат

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

СГМ - сотрясение головного мозга

СКТ – спиральная компьютерная томография

ШКГ – шкала комы Глазго

ДАП - Диффузное аксональное повреждение мозга

ВЧД – внутричерепное давление

ДТЧ - декомпрессивная трепанация черепа

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТМО - твердая мозговая оболочка

ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма

ОЭГ - острая эпидуральная гематома

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ЭКГ – регистрация электрокардиограммы

ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы. Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи;

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации. Хирургическое вмешательство – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний.

Стандарт - общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые могут рассматриваться в качестве обязательной лечебной тактики (эффективность подтверждена несколькими рандомизированными исследованиями, мета- анализами или когортными клиническими исследованиями). Рекомендация. Лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов по данным вопросам. Могут рассматриваться как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях (эффективность подтверждена отдельными рандомизированными исследованиями или когортными клиническими исследованиями).

Опция - лечебные или диагностические мероприятия, которые могут быть полезны (эффективность подтверждена мнением отдельных экспертов, в отдельных клинических случаях). Не рекомендуется - лечебные и диагностические мероприятия, не имеющие положительного эффекта или могущие принести вред (любой уровень подтверждения).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Черепно-мозговая травма – это повреждение механической энергией черепа и внутричерепного содержимого, включающего в себя вещество мозга, сосуды мозга, черепно-мозговые нервы и мозговые оболочки. Диагноз устанавливается при наличии четкого указания на травму головы (травматический анамнез).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современная концепция повреждения мозга при черепно-мозговой травме основана на концепции первичных и вторичных факторов повреждения. Травмирующий фактор в течение миллисекунд вызывает первичные (необратимые) повреждения, которые запускают каскад вторичных деструктивных биохимических и иммунологических реакций. Факторы вторичного повреждения мозга подразделяются на внутричерепные (отек мозга, внутричерепные гематомы и кровоизлияния, интракраниальная инфекция и др.) и внечерепные (гипоксия, артериальная гипотензия, гипо-, гиперкапния, гипо-, гипергликемия, гипертермия, артериальная гипертензия, инфекция и др.)

Вторичные повреждения в совокупности с первичными структурными повреждениями вещества мозга существенно усугубляют тяжесть состояния пострадавших и могут быть причиной неблагоприятного исхода. Вторичное повреждение мозга рассматривается как потенциально обратимый процесс при своевременном вмешательстве.

Основные звенья патогенеза ЧМТ развиваются независимо от возраста пострадавшего. Вместе с тем, чем младше ребенок, тем ярче представлены анатомо-физиологические отличия, обуславливающие особенности механизма реакции мозга на травму- это интенсивность обменных процессов; низкая толерантность к кровопотере; низкая толерантность к гипоксии и гипотонии; склонность к отёку и набуханию мозга; низкая толерантность к гипертермии; преобладание общемозговых генерализованных реакций над очаговыми местными проявлениями; высокие компенсаторные возможности с внезапной и быстрой декомпенсацией функций.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) у детей встречается чаще, чем у взрослых. Смертность среди детей с тяжелой ЧМТ колеблется по разным регионам от 12 до 30% и более [2,9]. Результаты опроса, проведенного в НИИ НДХиТ в 2008г в различных федеральных округах, показали, что частота встречаемости ЧМТ среди детского населения

весьма вариабельна, что в значительной степени может быть связано с отсутствием единой системы отчетности и регистрации. Вместе с тем статистический анализ показал, что среди госпитализированных детей с нейротравмой удельный вес тяжелой черепно-мозговой травмы составляет 6%, а это – порядка 4000 инвалидов ежегодно [2].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

S06.0 – сотрясение головного мозга

S06.1- Травматический отек головного мозга

S06.2 Диффузная травма головного мозга

S06.3 Очаговая травма головного мозга

S06.4 Эпидуральное кровоизлияние

S06.5 Травматическое субдуральное кровоизлияние

S06.6 Травматическое субарахноидальное кровоизлияние

S06.7 Внутричерепная травма с продолжительным коматозным состоянием

S06.8 Другие внутричерепные травмы

S06.9: Внутричерепная травма неуточненная.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификацию ЧМТ основана на ее биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы [Потапов А.А. и соавт., 2003; Коновалов А.Н. и соавт., 1998 – 2002].

Легкая ЧМТ (ЛЧМТ) – остро развившееся нарушение функции мозга, являющееся следствием травматического воздействия, при котором может отмечаться кратковременная потеря сознания (до 30 минут) и/или амнезия (до 24 часов). Она включает в себя одну нозологию - сотрясения головного мозга.

Сотрясение головного мозга (СГМ) - наиболее лёгкая клиническая форма диффузного транзиторного повреждения мозга, в основе которого лежат метаболические, ионные, нейротрансмиттерные нарушения и нейровоспаление, характеризующаяся отсутствием видимых изменений на компьютерной томографии (КТ), клинически представляет собой единую функционально обратимую форму [3].

Средне-тяжелая ЧМТ включает в себя ушиб мозга легкой и средней степени тяжести, эпидурально-поднадкостничные гематомы без сдавления мозга.

Тяжелая черепно-мозговая травма включает в себя

- ушиб мозга тяжелой степени,
- внутричерепные гематомы со сдавлением (острая эпидуральная, субдуральная, внутримозговая гематома),
- диффузно-аксональное повреждение [1,3,7].

В оценке тяжести черепно-мозговой травмы в мировом сообществе широкое применение получила шкала комы Глазго (ШКГ) (Приложение Г1), разработанная в 1974 г. G.Teasdale и B.Jennet. Значимость ШКГ определяется возможностью объективной оценки тяжести повреждения мозга с использованием количественной шкалы. Для пациентов детского возраста с учетом возрастных особенностей разработана педиатрическая шкала (Приложение Г2).

1. **Легкая ЧМТ - 13–15 баллов** ШКГ (соответствует сотрясению головного мозга и ушибу мозга легкой степени).
2. **Среднетяжелая ЧМТ- 9–12 баллов ШКГ** (соответствует ушибу мозга средней степени тяжести)
3. **Тяжелая черепно-мозговая травма - 3–8 баллов ШКГ** (соответствует ушибу мозга тяжелой степени)

Одна и другая классификация хорошо совместимы [3].

По биомеханике различают ЧМТ: 1) ударно-противоударную, 2) ускорения замедления, 3) сочетанную.

По виду повреждения: 1) очаговая, 2) диффузная, 3) сочетанная.

По генезу повреждения мозга при ЧМТ дифференцируют: 1) первичные повреждения, которые возникают в результате непосредственного воздействия 11 11 травмирующих факторов – очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения, первичные внутричерепные гематомы, их сочетания;

а) вторичные интракраниальные повреждения являются результатом воздействия таких факторов, как нарушение проницаемости ГЭБ, увеличения объема мозга или его набухания вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия, повышения интракраниального давления, смещений и деформаций мозга, отсроченных гематом (эписубдуральных, внутримозговых), нарушения гемо- и ликвороциркуляции в результате субарахноидального или внутри желудочкового кровоизлияния, внутричерепной инфекции и др. б) вторичные экстракраниальные факторы: артериальная гипотензия, гипоксемия, гиперкапния, анемия и др. [Reilly P., Bullock R., 2005]. Вторичные факторы могут быть предупреждены или излечены, что зависит от своевременной и правильной диагностики, организации и качества нейрохирургической помощи.

Выделяют следующие **клинические формы ЧМТ**: 1) сотрясение мозга, 2) ушиб мозга легкой степени, 3) ушиб мозга средней степени, 4) ушиб мозга тяжелой степени, 5) диффузное аксональное повреждение, 6) сдавление мозга, 7) сдавление головы.

При ЧМТ выделяют **три базисных периода** в течение травматической болезни головного мозга [Лихтерман Л.Б. и соавт., 2012]: 1) острый, 2) промежуточный, 3) отдаленный.

Острый период – это промежуток времени от момента повреждающего воздействия механической энергии на головной мозг с внезапным расстройством его интегративно регуляторных и локальных функций до стабилизации на том или ином уровне нарушенных общемозговых и общеорганизменных функций, либо смерти пострадавшего. Временная протяженность острого периода от 2 до 10 недель в зависимости от клинической формы ЧМТ. Примерные сроки острого периода ЧМТ при сотрясении мозга – до 2 недели легком ушибе мозга – до 3 недели, средне- тяжелом ушибе мозга – до 4 – 5 неделей, тяжелом ушибе мозга – до 6 – 8 неделей6 диффузном аксональном повреждении – до 8 –10 неделей, сдавлении мозга – от 3 до 10 неделей (в зависимости от фона).

Промежуточный период – это промежуток времени от стабилизации нарушенных травмой общеорганизменных, общемозговых, очаговых функций до их полного или частичного восстановления или устойчивой компенсации. Временная протяженность промежуточного периода: при легкой ЧМТ – до 2 месяцев, при среднетяжелой ЧМТ – до 4 месяцев, при тяжелой ЧМТ – до 6 месяцев.

Отдаленный период – это период клинического выздоровления, либо максимально достижимой реабилитации нарушенных функций, либо возникновения и/или 12 12 прогрессирования обусловленных перенесенной ЧМТ новых патологических состояний. Временная протяженность отдаленного периода: при клиническом выздоровлении – до 2 лет, при проградиентном течении – не ограничена [Лихтерман Л.Б. и соавт., 2012].

Рекомендуется при первичной оценке состояния установить ее характер. По наличию повреждений мягких тканей выделяют закрытую тяжелую ЧМТ (с повреждением мягких тканей до апоневроза) и открытую (с повреждением мягких тканей глубже апоневроза).

По наличию повреждений ТМО выделяют проникающую (ТМО повреждена) и непроникающую (ТМО не повреждена) тяжелую ЧМТ.

Среди типов ЧМТ различают: изолированную (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения), сочетанную (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения) и комбинированную (если одновременно

воздействуют различные виды энергии — механическая и термическая или лучевая, или химическая) травмы [1, 3].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

При осмотре головы могут быть выявлены признаки, указывающие на факт перенесенной травмы (ушибы, ссадины, раны) и перелом костей основания черепа (кровоподтеки в области сосцевидного отростка (симптом Беттла), периорбитальные гематомы (симптом «очков»), истечение жидкости из наружных слуховых проходов, носа, рта), эмфизема лица, подвижность костей лицевого скелета, экзофтальм, гематомы мягких тканей.

После общего осмотра проводится оценка неврологического статуса пациента, включающая: 1) оценку уровня сознания по шкале комы Глазго (Приложения Г1, Г2), 2) состояния зрачков (диаметр, симметричность, фотореакции), 3) двигательного ответа на болевое раздражение (локализация боли, сгибательная реакция, разгибательная реакция, отсутствие двигательной реакции) 4) функций черепных нервов, 5) состояние рефлексов, 6) менингеального синдрома, 7) глазодвигательных нарушений. Все пациенты с ЧМТ требуют повторного динамического неврологического осмотра.

При неврологическом осмотре необходимо учитывать, что острая эпидуральная гематома в 10% случаев, а острая субдуральная – в 5% может характеризоваться трехфазным течением – первичная утрата сознания, далее светлый промежуток и повторное ухудшение состояния с развитием снижения уровня сознания до сопора или комы (Коновалов А.Н., 2001; Крылов В.В. и соавт., 2019). Следует иметь в виду, что помимо классического «светлого» промежутка после первичной утраты сознания может отмечаться редуцированный «светлый» промежуток или его отсутствие.

Острая субдуральная гематома может быть как изолированной, так и сочетаться с контузионными очагами повреждения головного мозга. Ушиб головного мозга тяжелой степени характеризуется утратой сознания на срок от нескольких часов до нескольких суток, развивается снижение бодрствования до сопора или комы, может отмечаться психомоторное возбуждение, стволовые симптомы, горметония, менингеальные знаки, эпилептические приступы, нарушение витальных функций. Появление брадикардии при ЧМТ обусловлено рефлекторным раздражением ядер блуждающего нерва вследствие ВЧГ и дислокации. Анизокория чаще развивается на стороне гематомы при начальной фазе височно-тенториальной дислокации, чаще при острых субдуральных гематомах, однако не во всех случаях (до 30% по данным НИИ СП им. Склифосовского, 2019). При наличии

анизокории в 82% случаев она отмечалась на стороне гематомы, в 18% на противоположной стороне (Крылов В.В. и соавт., 2019).

Клиническая картина острой эпидуральной гематомы зависит от темпа ее развития и локализации, при быстром развитии дислокационного синдрома пациенты могут поступать в стационар в тяжелом состоянии, при этом частота сопора и комы доходит до 60% (Коновалов А.Н. и соавт., 2001; Крылов В.В. и соавт., 2019). Часто при данном виде гематом отмечается отсутствие светлого промежутка до 40% случаев.

При прогрессировании дислокационного синдрома развивается общемозговая, гипертензионная, менингеальная симптоматика, сонливость, психомоторное возбуждение, брадикардия и последующее снижение уровня бодрствования. У 7% 15 15 пациентов возможны судороги (Крылов В.В. и соавт., 2019). Особенностью клинического течения эпидуральных гематом является возможность их отсроченного нарастания в динамике, в связи с этим всем пострадавшим с тяжелой ЧМТ при ухудшении состояния или при выявлении ОЭГ небольшого объема необходимо проведение повторной СКТ головного мозга. До 90% пациентов с ОЭГ имеет перелом костей черепа. В отличие от эпидуральных, субдуральные гематомы не ограничены в своем распространении и могут располагаться над 2 долями мозга и более, при этом переломы костей черепа при ОСГ встречаются реже, чем при ОЭГ – до 45% (Крылов В.В. и соавт., 2019).

В отличие от ОЭГ при ОСГ дислокационный синдром развивается медленнее, в клинической картине преобладают общемозговые симптомы и психические нарушения, несколько чаще встречаются эпилептические приступы (до 12%). Трехфазное течение при ОСГ встречается редко, однако чаще выражена анизокория (до 56%) и брадикардия (50%), до 28% пациентов имеет контралатеральную пирамидную недостаточность. Тяжесть состояния пациента с ОСГ обусловлена ее объемом, так при объеме гематомы до 50 см3 пациенты не имеют грубого нарушения уровня бодрствования.

Диффузное аксональное повреждение головного мозга характеризуется длительным (до 2—3 нед.) коматозным состоянием, выраженными стволовыми симптомами (парез взора вверх, разностояние глаз по вертикальной оси, двустороннее угнетение или выпадение световой реакции зрачков, нарушение или отсутствие окулоцефалического рефлекса и др.). Часто наблюдаются нарушения частоты и ритма дыхания, нестабильность гемодинамики. Характерной особенностью клинического течения диффузного аксонального повреждения является переход из длительной комы в стойкое или транзиторное вегетативное состояние, о наступлении которого свидетельствует появление ранее отсутствовавшего открывания глаз спонтанно либо в ответ на различные

раздражения. При этом нет признаков слежения, фиксации взора или выполнения хотя бы элементарных инструкций (данное состояние называют апаллическим синдромом).

Вегетативное состояние у таких больных длится от нескольких суток до нескольких месяцев и характеризуется функциональным и/или анатомическим разобщением больших полушарий и ствола мозга. По мере выхода из вегетативного состояния неврологические симптомы разобщения сменяются преимущественно симптомами выпадения. Среди них доминирует экстрапирамидный синдром с выраженной мышечной скованностью, дискоординацией, брадикинезией, олигофазией, гипомимией, мелкими гиперкинезами, атаксией. Одновременно проявляются аспонтанность (безразличие к окружающему, неопрятность в постели, отсутствие любых побуждений к какой-либо деятельности), амнестическая спутанность, слабоумие и др. Вместе с тем наблюдаются грубые аффективные расстройства в виде гневливости, агрессивности.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления заболевания или состояния:

· анамнестические данные: наличие факта травмы согласно описанию пострадавшего или очевидцев.

· физикальное обследование: клиническая картина черепно-мозговой травмы (нарушение сознания, очаговая, менингеальная симптоматика, дислокационный синдром) наличие ран и ссадин, признаков перелома костей черепа, наличие кровотечения, ликвореи, выделения детрита через рану.

· инструментальное обследование: КТ головного мозга, рентгенография черепа

- Рекомендуется при оценке неврологического статуса на всех этапах оказания специализированной помощи использовать шкалу комы Глазго с учетом возрастных особенностей для определения тяжести состояния пострадавшего ребенка (Приложения Г1, Г2) [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется всем пациентам с нарушением сознания дополнительно использовать шкалу FOUR (приложение Г8) и Питтсбургскую шкалу повреждения ствола мозга (Приложение Г9) для уточнения неврологического статуса и тяжести повреждения [117]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендовано всем пациентам с нарушением сознания как можно раньше начать проведение мониторинга артериального давления на периферических артериях, измерение

частоты сердцебиения, частоты дыхания для контроля за состоянием пострадавшего [35, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Оценка общего состояния пациента включает в себя оценку уровня бодрствования (ШКГ), состояния дыхательных путей и характера дыхания (свободное, затрудненное, поверхностное, патологическое, ритмичное, наличие или отсутствие пневмо-гемоторакса) и оценку состояния сердечно-сосудистой системы (характер пульса на сонной и лучевой артерии (при отсутствии пульса на лучевой и наличие его на сонной систолическое давление в пределах 50 – 70 мм. рт. столба), тоны сердца, ЧСС, АД), оценку уровня бодрствования.

На догоспитальном этапе, особенно у пациентов, находящихся в коматозном состоянии, важно оценить состояние стволовых функций, в структуре которых принципиальное значение имеет состояние зрачков (патология: ассимметрия зрачков (анизокория), фиксированое двустороннее расширение зрачков (мидриаз), отсутствие реакции на яркий свет).

Угнетение уровня бодрствования менее 9 баллов по ШКГ, симметричное или асимметричное увеличение диаметра зрачков (анизокория) с нарушением их реакции на свет, симметричное или асимметричное повышение мышечного тонуса вплоть до децеребрационной ригидности, нестабильность артериального давления, брадикардия, свидетельствуют о тяжелом и крайне тяжелом состоянии пострадавшего и развитии дислокационного синдрома.

Мониторинг состояния витальных функций продолжают в машине. Наряду с оценкой сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обращают особое внимание на динамику нарушения сознания, состояния зрачков, наличие и прогрессирование двигательных нарушений (парезы и параличи) и мышечного тонуса для выявления возможного нарастания дислокационного синдрома

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендовано определить механизм, место и время травмы для уточнения характера и тяжести повреждения. При сборе анамнеза важно учитывать особенности психомоторного развития ребенка. В связи с тем, что пациент с тяжелой ЧМТ находится в коматозном состоянии выяснение анамнеза и обстоятельств травмы необходимо при возможности проводить у родственников или сопровождающих лиц [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется осмотр врача-нейрохирурга (либо специалиста, оказывающего неотложную помощь) детям, получившим травму головы, либо имеющим подозрение на травму мозга для оказания неотложной специализированной помощи [1,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется консультация пострадавших детей в условиях специализированного стационара для исключения внутричерепных гематом и других повреждений, представляющих угрозу для жизни [1,9,10]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Настоятельно рекомендован тщательный общий осмотр пациента с тяжелой ЧМТ, включая внешний осмотр, пальпацию позвоночника, грудной клетки и ребер, живота, лицевого скелета для исключения сочетанных повреждений. Обязателен поиск внечерепных повреждений, поскольку любая ЧМТ может оказаться сочетанной [37-39].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

При первичной оценке состояния пациента с тяжелой ЧМТ необходимо установить ее характер (закрытая/открытая; проникающая/непроникающая; изолированная/сочетанная/комбинированная) и субстрат повреждения (ДАП/очаги ушибов/оболочечные гематомы; повреждения костных структур; наличие или отсутствие субарахноидального кровоизлияния; а также подробно описать повреждение мягких тканей и экстракраниальных структур (грудная/брюшная полость; шейный отдел позвоночника; скелетная травма, таз).

- Рекомендуется использовать шкалу ISS (InjurySeverityScore) (Приложение Г10) для оценки тяжести сочетанных повреждений у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой [107]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

При оценке неврологического статуса учитывается влияние медикаментозной седации. Особое внимание уделяется пациентам (дети, подростки) в состоянии алкогольного опьянения, у которых при легкой ЧМТ могут наблюдаться очаговые

неврологические симптомы. Проводится отдельная оценка очаговых, общемозговых, менингеальных и стволовых симптомов поражения.

При оценке стволовых рефлексов у пациентов в бессознательном состоянии проводится следующий алгоритм:

1) **оценка реакцию на болевое раздражение** (открывает-не открывает глаза, локализует/не локализует боль/сгибательная/разгибательная реакция/отсутствие реакции);

2) **оценка фотореакции, наличие анизокории, размеры зрачков,**

3) **оценка** роговичных рефлексов,

4) **оценка** окулоцефалических и окуловестибулярных рефлексов (противопоказано при травме шейного отдела позвоночника),

5) **оценка кашлевого рефлекса** (при санации трахеи)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с тяжелой ЧМТ при поступлении рекомендовано провести:

1) общий (клинический) анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов проводится для выявления состояния [40]:

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

2) анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), общий (клинический) анализ мочи для оценки состояния внутренних органов (печени, почек, поджелудочной железы, желчного пузыря и др.), выявления/исключения активного воспалительного процесса, а также нарушений водно-солевого обмена. [141, 142]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

3) коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) для выявления состояния [41,42]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

4) исследование кислотно-основного состояния и газов крови для выявления состояния [43]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется компьютерная томография головного мозга (А06.23.004 номенклатура МУ) пострадавшим со среднетяжелой (ШКГ 12–9 баллов) и тяжелой ЧМТ (ШКГ 8–3 балла) как метод первого выбора в диагностике травматических повреждений головного мозга в условиях неотложной специализированной помощи, который позволяет объективно быстро оценить внутричерепную ситуацию. Показания к проведению КТ при

травме головы с уровнем бодрствования 15-13 баллов ШКГ (легкая черепно-мозговая травма) основаны на наличии риск-факторов внутричерепных повреждений [14, 44, 143].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии:

Высокие риск-факторы внутричерепных повреждений

1. ШКГ менее 15 баллов
2. снижение ШКГ на 2 балла в течение клинического мониторинга
3. амнезия более 30 минут
4. очаговая неврологическая симптоматика
5. диагностированный перелом черепа или подозрение на перелом
6. наличие обширной гематомы волосистой части головы (у детей до 2-х лет)
7. подозрение на открытую черепно-мозговую травму (профузное кровотечение/подозрение на ликворею из носоглотки, ушей, симптом «очков», кровоподтек в области сосцевидного отростка)
8. посттравматические судороги
9. утрата сознания после травмы
10. многократная рвота при отсутствии других причин
11. интенсивная головная боль после травмы, общее беспокойство, изменение поведения
12. травма черепа у пациентов, страдающих коагулопатией
13. нейрохирургическая патология в анамнезе
14. интоксикация алкоголем или другими веществами, угнетающими ЦНС
15. падение с высоты
16. возраст до 2 лет
17. высоко-энергетичный механизм травмы

Данные КТ позволяют объективизировать объем повреждений и могут рассматриваться как предикторы исхода.

Неблагоприятные исходы коррелируют с нарастанием диффузной формы повреждения головного мозга от I до IV по КТ классификации Marshall (Приложение Г4), наличием крови в базальных цистернах, наличием внутричерепных гематом и очагов ушиба мозга, создающих масс-эффект. Сдавление или отсутствие базальных цистерн на КТ является высоким фактором риска внутричерепной гипертензии [3,7,10,11,18].

При подозрении на краниовертебральную травму, перелом шейного отдела позвоночника (согласно Канадским критериям высокого риска повреждения ШОП) для

детской популяции пострадавших рекомендована спиральная компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием;

- Рекомендована рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях при невозможности проведения компьютерной томографии шеи с внутривенным болюсным контрастированием и компьютерной томографии позвоночника (один отдел) [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Канадские критерии высокого риска повреждения (ШОП):

1) Падение с высоты более 1 м

2) После аксиальной нагрузки на голову (ныряние)

3) После ДТП с высокой скоростью, при мотоциклетной травме или травме на самоходных аппаратах (скутер)

4) При наличии парестезий в конечностях

5) Дополнительно: лица в бессознательном состоянии с неизвестным анамнезом.

- Рекомендовано направить на КТ головного мозга пострадавшего ребенка для исключения внутричерепных повреждений при наличии переломов и подозрении на перелом костей свода черепа на краниограммах [46]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендована рентгенография всего черепа, в 2-х проекциях всем пострадавшим с уровнем сознания 15–14 баллов ШКГ при подозрении на ЧМТ, подозрении на перелом основания и свода черепа, неясный анамнез травмы [9,14, 46]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Компьютерно-томографический мониторинг головного мозга (повторное исследование) рекомендован пострадавшим детям при нарастании неврологических нарушений, нарастании внутричерепной гипертензии/ при рефрактерной внутричерепной гипертензии, при отсутствии возможности оценить неврологический статус (длительная седация, релаксация) [47, 108, 109]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Всем пациентам с тяжелой ЧМТ (ШКГ 3-8 Б.) при поступлении рекомендовано провести регистрацию электрокардиограммы для оценки состояния функции сердца [48]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Всем пациентам с тяжелой ЧМТ при поступлении для исключения сочетанных повреждений рекомендована спиральная компьютерная томография легких или рентгенография легких[144]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Всем пациентам с тяжелой ЧМТ при поступлении рекомендовано КТ органов брюшной полости или УЗИ органов брюшной полости (комплексное) для исключения сочетанных повреждений [49, 51, 115]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется лазерная спектрофотометрия головного мозга (БИКС, инфракрасное сканирование головного мозга) (А12.30.006 номенклатура МУ), как дополнительный к неврологическому осмотру, аппаратный метод обследования всем пострадавшим с уровнем сознания 15–14 баллов ШКГ с подозрением на ЧМТ, при оказании первичной медико-санитарной помощи, специализированной медицинской помощи, скорой медицинской помощи с целью исключения внутричерепных кровоизлияний (гематом) [16, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии:

При необходимости БИКС (инфракрасное сканирование головного мозга) проводится в динамике через каждые 20 минут.

Легкая ЧМТ занимает 90% от всех травм головы. КТ исследование проводят только 25% пациентам, а 75% пострадавших детей остаются без аппаратного обследования. Визуальная диагностика кровоизлияния в мозг при легкой ЧМТ (ШКГ 14–15 балла) у детей затруднительна, а иногда невозможна, т. к. для детей характерно «атипичное» течение и отсутствие клинических проявлений. Поздняя диагностика кровоизлияния в мозг как правило приводит к осложнениям, длительному лечению, длительной реабилитации, летальному исходу.

При отсутствии возможности проведения КТ/МРТ для детей 1 года жизни рекомендована нейросонография для исключения внутричерепных повреждений, представляющих угрозу для жизни, в том числе и с целью клинико-сонографического мониторинга [1, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Рекомендуется проведение МРТ головного мозга для детской категории пострадавших (0-18 лет) как следующая опция для уточнения объема и характера повреждения в случаях диффузно-аксонального повреждения и ушибов мозга при доступности исследования [53, 54]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии:

Показанием к проведению МРТ у детей может быть сам факт ЧМТ, сопровождающийся появлением очаговой неврологической симптоматики.

Результаты МРТ исследования могут быть использованы в прогнозе исходов ЧМТ у детей.

Объем исследования диктуется тяжестью состояния пострадавшего ребенка. Методика МРТ является компромиссом между максимально возможным качеством изображения, полноты и достоверности информации о состоянии исследуемой зоны с одной стороны и минимальным суммарным временем исследования. Это обусловлено низкой толерантностью больного с болевым синдромом или травматическим шоком, необходимостью многоплоскостного исследования из-за сложной конфигурации патологического процесса, необходимостью получения многопараметрических характеристик травматических повреждений. Возможно сокращения продолжительности протокола исследования до 5 - 10 минут за счет увеличения значений параметра фактора ускорения, изменения времени релаксации, размеров вокселя или матрицы, снижения значений параметра сигнал\шум.

Основной протокол МРТ головного мозга при ЧМТ (Приложения Г5, Г6):

1) ориентировочные быстрые программы для получения срезов головного мозга в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскостях;
2) аксиальная проекция Т2ВИ TSE, толщина среза 3 – 4 мм, число срезов до 31;
3) аксиальная проекция Т2ВИFLAIR, толщина среза 3 – 4 мм, число срезов до 31;
4) Т2*ВИ GE = SWI (чаще 3D в основной аксиальной проекции)
5) сагиттальная проекция Т2ВИ FLAIR, толщина среза 3 – 4 мм, число срезов 27;
6) фронтальная проекция Т1ВИ FLAIR или Т1ВИ GE, толщина среза 3 мм;
7) 3D ДВИ в основной аксиальной проекции

При анализе данных МРТ у пациентов ЧМТ, кроме визуальной оценки состояния головного мозга по изменению сигнальной характеристики мозговой ткани, для объективизации наличия или отсутствия объемных нарушений проводится ряд измерений. Измеряются следующие показатели: смещение срединных структур, объемы очагов ушибов и гематом, желудочков, степень деформации цистерн, линейные размеры.

Смещение срединных структур измеряется на уровне прозрачной перегородки. Площади вычисляются путем обвода контуров интересующей зоны. Объем определяется по формуле для вычисления объема эллипсоида:

$$V = \frac{1}{6} \cdot \pi \cdot A \cdot B \cdot C$$

где V – объем ушиба или гематомы, *A, B, C* – его основные диаметры.

При анализе ликворных пространств особое внимание необходимо уделять визуализации цистерн: охватывающей, базальной, боковых, поперечной, четверохолмной, мостовых, цистерны вены Галена и червя мозжечка.

Для суждения о степени деформации охватывающей цистерны оценивается ее конфигурация, соотношение с другими близлежащими образованиями мозга, ширина ее просвета и угол, образованный при пересечении плоскостей ее латеральных углов (в норме он варьирует от 90° до 105°).

5 Иные диагностические исследования

- Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости рекомендовано проводить детям (0-18 лет) при подозрении на развивающиеся интракраниальные гнойно-воспалительные осложнения. Поясничную пункцию рекомендовано осуществлять при отсутствии клинических и КТ признаков дислокационного синдрома, сохраненной проходимости ликворопроводящих путей во избежание развития и нарастания процессов вклинения и дислокации головного мозга [145, 146]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Задержка в оказании помощи, развитие вторичных повреждений мозга, неполноценное обследование, неквалифицированная хирургическая помощь и неадекватная интенсивная терапия являются основными причинами летальных исходов и инвалидизации пациента.

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Догоспитальный этап

Догоспитальный этап или этап первой медицинской помощи для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой является одним из наиболее важных и уязвимых. Эффективность оказанной помощи зависит от временного фактора и оптимального объема оказанной помощи, в связи с чем мы сочли необходимым включить этот раздел в данные рекомендации.

Основные задачи догоспитального этапа у детей с ЧМТ – оценка тяжести повреждения и тяжести общего состояния, определение и предоставление первоочередных потребностей пострадавшему ребенку с максимально скорой транспортировкой пострадавшего в специализированный стационар, располагающий соответствующими диагностическими и лечебными возможностями [5, 9,18, 19].

Для пострадавших детей с тяжелой ЧМТ (ШКГ 3–8 баллов) принципиальное значение имеет восстановление, поддержание витальных функций и профилактика вторичных повреждений мозга. При необходимости реанимационные мероприятия должны быть максимально приближены к месту получения травмы [1-3,5,10,17,18].

Специалистам скорой помощи следует иметь четкие представления об основных патогенетических звеньях формирования «травматической болезни» головного мозга.
Документация, заполняемая на догоспитальном этапе, должна отражать предварительный диагноз, состояние гемодинамики, динамику за время наблюдения, объем неотложной помощи на месте происшествия и в процессе транспортировки [5,10].

3.1.1.1. Первичный осмотр пациента

- Рекомендуется перемещение пострадавшего на носилки и в машину скорой помощи при стабильной фиксации шейного отдела позвоночника. Противопоказанием к перемещению в машину скорой помощи является остановка дыхания и сердечной деятельности, жизнеугрожающее наружное кровотечение. [5,7, 9, 11,19, 55, 56]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Инородные тела и костные отломки из полости черепа в случае проникающего ранения не извлекают.

- Для перемещения пострадавшего рекомендовано применение вакуумного матраса, позволяющего фиксировать весь опорно-двигательный аппарат. При отсутствии вакуумного матраса накладывают фиксирующий шейный воротник и иммобилизирующие травмированную конечность шины (при сочетанной травме) [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется произвести предварительное обезболивание у пациентов с сочетанной травмой перед перемещением в реанимобиль. Вводят опиоидные анальгетики (при травме, сопровождающейся выраженным болевым синдромом –фентанил** 0,005% раствор (код АТХ N01АН) в возрастной дозировке (1-2 мкг\кг). Противопоказан до 1 года) [9,11,18, 58, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

3.1.1.2. Восстановление оксигенации на догоспитальном этапе

Обеспечивается проходимость дыхательных путей. При необходимости санируется рото/носоглотка и устанавливается воздуховод. При признаках дыхательной недостаточности на фоне самостоятельного дыхания обеспечивается дыхание через кислородную маску. Адекватность оценивается по клиническим данным и показателям мониторинга.

- Рекомендуется на догоспитальном этапе интубацию трахеи пострадавшим с нарушением сознания до уровня комы I (менее 9 баллов по ШКГ) проводить только врачом-анестезиологом-реаниматологом или обученным врачом скорой помощи [3,7, 9,11,18,20,59].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии:

Не допускать эпизодов гипоксии.

- Рекомендуется у детей выполнять интубацию трахеи после введения атропина** (код АТХ A03BA01 (алкалоиды белладонны, третичные амины)) 0,01% раствора из расчета 0,1 мл/ год жизни ребенка и предварительной обработки слизистых ротоглотки и интубационной трубки раствором местного анестетика (10% раствор лидокаина** (код АТХ D04AB (местноанестезирующие препараты)) (в виде спрея) в условиях фиксированного шейного отдела. Целесообразно использовать Снотворные и седативные средства N05C (код АТХ N05C) – мидазолам**(производные бензодиазепина) и мышечные релаксанты (код АТХ M03AC (Миорелаксанты периферического действия) [110, 111, 118, 119]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- При невозможности выполнения интубации пострадавшим детям (0-18 лет) с нарушением сознания до уровня комы I (менее 9 баллов по ШКГ) рекомендована коникотомия (А16.08.022) [60]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется у детей при наличии напряженного пневмо-гемоторакса пункция плевральной полости [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для всей детской популяции (0-18 лет) с нарушением сознания до уровня комы I (менее 9 баллов по ШКГ) ИВЛ с ЧД 20 в 1 мин для детей старше 1 года и 30

в 1 мин для детей младше 1 года. Адекватность ИВЛ оценивается по клиническим данным и показателям мониторинга [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.1.3. Коррекция артериальной гипотензии на догоспитальном этапе

У детей гипотензия определятся как систолическое кровяное давление ниже пятой процентили (5 percentile) возрастной нормы (приложение 3). Нижняя граница систолического кровяного давления (пятый процентиль) возрастной нормы может быть рассчитана по формуле: 70мм ртст + (2 Х возраст в годах) (2).

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) диагностировать и устранить гипотензию как можно быстрее путём восстановления объёма циркулирующей жидкости. [3,7, 9,11,14, 18,20, 61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется применять симпатомиметики (код АТХ R01BA) при снижении атериального давления детям с ТЧМТ в условиях нормоволемии [11, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) при наличии гипотензии рекомендовано оценить наличие экстракраниальных повреждений (исключить шокогенную травму) [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуетсядля для детской категории пострадавших (0-18 лет) с тяжелой ЧМТ как можно раньше осуществлять венозный доступ. При недоступности периферических вен используют внутрикостный доступ к сосудистому руслу [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Брадиаритмия, остановка сердца являются основанием к началу сердечной реанимации. Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) для искусственного поддержания кровообращения закрытый массаж сердца. Основной препарат, применяемый при сердечной реанимации – эпинефрин** код АТХ С01СА24. При отсутствии доступа к сосудистому руслу возможно эндотрахеальное введение препаратов или однократно в корень языка [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.1.4. Медикаментозное лечение

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) использовать растворы, влияющие на водно-электролитный баланс для восстановления и поддержания

водно-электролитного баланса код АТХ B05BB, натрия хлорид** (B05XA) в дозе не более 15 мл/кг. Скорость введения – 60–120 капель в 1 минуту под контролем АД и ЧСС [11,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуются для детской категории пострадавших (0-18 лет) для восстановления гемодинамики при развитии или нарастании гемодинамической нестабильности со снижением АД на фоне проводимой инфузионной терапии параллельно Адренергические и дофаминергические средства (допамин** (код АТХ C01CA04) 4% 3 – 5 мкг/кг в минуту, при необходимости дозу увеличивают до 10 мкг/кг и более в 1 минуту; а при неэффективности - в комбинации с эпинефрином** (код АТХ C01CA24) возрастной дозе [9,11,120].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуются для детской категории пострадавших (0-18 лет) глюкокортикоиды – преднизолон** (код АТХ H02AB (Глюкокортикоиды))

Цель введения — противошоковое действие, обусловленое стимулирующим влиянием на сократимость сердца и способностью повышать артериальное давление. [11, 116]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

3.1.1.5. Условия транспортировки

- Рекомендуется для своевременного выявления нарушений жизненно важных функций аппаратный мониторинг жизненно-важных функций ИВЛ под контролем пульсоксиметрии и капнометрии для детской категории пострадавших (0-18 лет) [11,31]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Инфузионная терапия, направленная на поддержание систолического АД на верхних границах возрастной нормы.

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) с целью предотвращения развития вторичных повреждений мозга седация и релаксация производными бензодиазепина (коды АТХ N05BA и N05CD соответственно): диазепам** (N05BA01), мидазолам** (N05CD08) в соответствии с инструкцией [18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) приподнимать на 30° головной конец носилок (при отсутствии артериальной гипотензии) для обеспечения адекватного венозного оттока из полости черепа [17, 18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) нормовентиляция — оптимальный вариант (etCO2=37-39 мм ртст) при отсутствии гипотензии или гипоксемии. Умеренная гипервентиляция (etCO2=32-36 мм ртст) допустима только при отсутствии клинических признаков развития дислокационного синдрома. [11,18,19,31]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Не рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) применение маннитола** (код АТХ B05BC (растворы с осмодиуретическим действием)) (для профилактики отека и дислокации головного мозга [18, 20, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) введение #маннитола** (B05BC01) при наличии клинических признаков развития дислокационного синдрома в дозе 0,25 г/кг массы тела пострадавшего [3,7, 9,11,18,20,112, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Не рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) проводить ИВЛ в режиме гипервентиляции (CO_2 <30 мм рт ст) [3,7, 9,11,14, 18,20,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.2. Специализированный стационар

Оптимальной по срокам является госпитализация пациента в течение первого часа после травмы с оповещением принимающего лечебного учреждения.

Лечение детей с тяжелой изолированной и сочетанной ЧМТ проводится в специализированном стационаре. Специализированным стационаром является многопрофильный педиатрический стационар с круглосуточным КТ, лабораторно-диагностической, реанимационной, хирургической, травматологической и нейрохирургической службами [1, 9,10].

Транспортировка/перевод в специализированный стационар проводится в следующих случаях [9-11,14, 18]:

1. ШКГ <14 баллов,
2. Открытая ЧМТ
3. Падение с высоты более 2 метров
4. Высокоэнергетичный механизм получения травмы
5. Длительная эвакуация пострадавшего (более 20 минут) из завалов, машин и т.д.
6. Возраст менее 5 лет

Рекомендуется осмотр врача-нейрохирурга (либо специалиста, оказывающего неотложную помощь) детям, получившим травму головы, либо имеющим подозрение на

травму мозга. Проводится консультация в условиях специализированного стационара для исключения внутричерепных гематом и других повреждений, представляющих угрозу для жизни [1,9,10]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется обязательная госпитализация пострадавшего ребенка в следующих случаях [11]:

1. потеря сознания или сомнения на этот счет;
2. стойкое изменение сознания;
3. наличие очаговой неврологической симптоматики;
4. посттравматические судороги;
5. подозрение на линейный или вдавленный перелом черепа;
6. подозрение на перелом основания черепа и ликворею.

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется госпитализация и наблюдение за пациентом с диагнозом легкая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга) длительностью не менее 24 часов (до полного регресса общемозговых симптомов). Цель госпитализации и обследования – исключить более тяжелое повреждение [10]. Смертность при ЛЧМТ низкая (0,04-0,29%) и вызвана внутричерепными гематомами [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) при легкой черепно-мозговой травме посиндромная терапия. В большинстве случаев назначаются ненаркотические анальгетики (для снятия головной боли), снотворные и седативные средства (N05C) (для уменьшения тревожности и возбудимости и при нарушениях сна) [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется детям после легкой черепно-мозговой травмой находиться под наблюдением детского врача невролога в течение 3-х месяцев. Необходимость реабилитации возникает только в случае осложненного течения травмы, при наличии коморбидной патологии, усугубляющей проявления органического поражения головного мозга [76].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется детям с тяжелой черепно-мозговой травмой лечиться в педиатрических специализированных многопрофильных стационарах, либо при отсутствии таковых во взрослом многопрофильном стационаре, в котором имеется необходимое

оборудование и медицинский персонал, подготовленный для оказания неотложной специализированной помощи детям (педиатрическая служба). [10-11, 18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется госпитализация пострадавших детей, имеющих нарушения витальных функций, нестабильность гемодинамики, судороги, повреждения грудной клетки, открытые переломы конечностей, нестабильные переломы таза, с уровнем бодрствования ШКГ <13 через противошоковую палату для продолжения/начала реанимационных мероприятий и одновременной максимально скорой диагностики повреждений. [9- 11, 15,17,19]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Основная цель госпитализации– максимально быстрая диагностика повреждений и устранение основного патофизиологического механизма, представляющего угрозу для жизни.

Проводят оценку общей тяжести состояния пациента и тяжести повреждения мозга с привлечением всех необходимых специалистов (врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-травматолог, врач-хирург и др.), объединенных единой лечебно-диагностической программой, предполагающей преемственность и последовательность лечебного процесса.

Проводится мониторинг неврологического статуса с целью контроля состояния стволовых функций - повторно оценивается уровень бодрствования (шкала комы Глазго), оценивается состояние зрачков (патология: асимметрия зрачков в один и более мм (анизокория), фиксированное двустороннее расширение зрачков (мидриаз), отсутствие реакции на яркий свет).

3.1.2.1. Мониторинг жизненно-важных функций

Рекомендуется мониторинг жизненно-важных функций пациентам с тяжелой ЧМТ (ШКГ меньше 9 баллов). Цель мониторинга: контроль за состоянием жизненно-важных функций, поддержание физиологического коридора, профилактика развития вторичных повреждений мозга [3,5,9-11,17–20].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется нейромониторинг для пострадавших детей с ЧМТ (0-18 лет), включающий в себя клинический мониторинг (динамический контроль уровня бодрствования по ШКГ и контроль за состоянием зрачковых реакций), контроль гемодинамики (предпочтение отдается инвазивному измерению артериального давления),

дыхания, внутричерепного давления, церебрального перфузионного давления, лабораторный и КТ-мониторинг [113].

Уровень убедительности рекомендаций B (Уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендован мониторинг ВЧД детям с тяжелой ЧМТ (ШКГ 3—8 баллов) [11,17-19,23].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется данный диагностический комплекс для пострадавших детей с ЧМТ (0-18 лет) расширить за счет ультразвукового исследования сосудов мозга, мониторинга центрального венозного давления, определения кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови, проведения тканевого микродиализа [3].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.2.1 Мониторинг дыхания

- Интубация трахеи с возможной последующей ИВЛ рекомендуется пострадавшим с нарушением сознания до уровня комы I (менее 8 баллов по ШКГ) [3,7, 9,11,18,20].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется при проведении ИВЛ пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) избегать гипервентиляции и связанной с ней гипокапнии (PaC02 <30 мм рт. ст.) [3,7, 9,11,18,20].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) при использовании мониторинга оксигенации мозговой ткани (**Pbr02**) поддерживать уровень выше 10 мм рт столба [3,7, 9,11,18,20].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

У детей с ЧМТ ≤ 8 (по ШКГ) необходимо контролировать состояние воздухоносных путей, для предотвращения гипоксемии, гиперкапнии и аспирации. Оксигенация и вентиляция должны оцениваться постоянно с помощью пульсоксиметрии и мониторинга CO2 (капнография с определением конечно-выдыхаемой концентрации CO2), и/или путём динамического исследования газов крови и исследования кислотно-основного состояния крови [14, 15,17–19].

При утрате сознания до уровня комы (менее 8 баллов по ШКГ) больного необходимо интубировать и при неэффективном самостоятельном дыхании через эндотрахеальную трубку проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Для предупреждения эпизодов десинхронизации пациента с респиратором при проведении ИВЛ, вызывающих резкое повышение ВЧД, необходим подбор режимов вентиляции или введение

миорелаксантов недеполяризующего типа действия и седативных средств. Необходимо поддерживать конечно-выдыхаемую концентрацию CO2 или PaC02 в пределах 36—40 мм рт. ст. Для предотвращения церебральной гипоксии все манипуляции, связанные с разгерметизацией контура аппарата ИВЛ, должны сопровождаться пре- и постоксигенацией 100% кислородом.

Кратковременная гипервентиляция может быть использована в случае резкого ухудшения неврологического статуса (угроза развития дислокационного синдрома) и нарастания внутричерепной гипертензии при отсутствии эффекта от применения седации, миорелаксации, выведения ликвора из желудочков мозга и применение осмотических диуретиков.

3.1.2.3.Мониторинг гемодинамики

- Не рекомендуется допускать эпизодов падения артериального давления пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) с целью профилактики развития вторичных инсультов [3,7, 9,11,17,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Артериальная гипотензия корригируется путём восстановления объема циркулирующей жидкости. У детей гипотензия определятся как систолическое кровяное давление ниже пятой процентили (5 percentile) возрастной нормы или при клинических признаках шока. Нижняя граница систолического кровяного давления (пятый процентиль) возрастной нормы может быть рассчитана по формуле: 70мм ртст + (2 Х возраст в годах) При необходимости используют вазопрессорную и инотропную поддержку.

- Рекомендуется у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) >40 мм рт ст. (ТЧМТ) [9,15-18,24]. Предлагается целевое значение ЦПД между 40 и 50 мм рт. столба. Пороговые значения могут зависеть от возрастного диапазона (младенцы-подростки)

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) – это разница между средним артериальным давлением и ВЧД – градиент давления, определяющий мозговой кровоток. Церебральное перфузионное давление в пределах 40–65 мм рт.ст. (в зависимости от возраста) является оптимальным [11,17,19].

- Рекомендовано пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) поддерживать систолическое артериальное давление на уровне выше 90 мм. рт. ст. на протяжении всего курса

интенсивной терапии. Лечение гиповолемии и артериальной гипотензии рекомендуется начинать с инфузии растворов, влияющих на водно-электролитный баланс. Необходимо контролировать осмолярность и концентрацию натрия в плазме крови. Низкие значения осмолярности (<280 мосм/л) и натрия (<135 ммоль/л) корригируют в сторону повышения. Ирригационные растворы (например, 5% раствор декстрозы**) в терапии острой ЧМТ не используют. При недостаточной эффективности инфузионной терапии для повышения ЦПД следует применять адренергические и дофаминергические средства [11, 18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.2.4. Мониторинг ВЧД

- Рекомендуется всем пострадавшим детям тяжелой ЧМТ (ШКГ≤ 8) поддержание ВЧД <20 мм рт. ст. [65]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

- Мониторинг ВЧД рекомендован детям с ТЧМТ (ШКГ≤ 8). Использование мониторинга внутричерепного давления может рассматриваться в том числе и у детей первого года жизни (грудничков) ТЧМТ [3,7, 9,11,18,20, 86, 87]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии:

У детей с тяжелой ЧМТ (ШКГ≤ 8) отмечается высокий риск внутричерепной гипертензии. Внутричерепная гипертензия может сопровождать диффузное повреждение мозга и посттравматический синус-тромбоз. При более высоких значениях ШКГ мониторинг ВЧД может показан пострадавшим с тяжелыми сочетанными повреждениями, нуждающихся в длительной ИВЛ, седации и релаксации, т. е. находящихся в условиях, ограничивающих возможность проведения клинического мониторинга.

Внутричерепная гипертензия является ключевой патофизиологической переменной в развитии вторичных повреждений (1–3). Начиная с конца 1970-х годов прорыв в лечении тяжелой ЧМТ был связан с внедрением рекомендаций, ориентированных на контроль внутричерепного давления (4). Мета-анализ 15 исследований с включением 857 детей с ТЧМТ показал зависимость неблагоприятного исхода от повышения ВЧД (>20 мм рт.ст.) [15]. Целесообразность использования мониторинга ВЧД подтверждается данными о высокой частоте развития ВЧД у детей с ТЧМТ, корреляцией неблагоприятных исходов с высокими значениями внутричерепного давления, улучшением результатов лечения у больных с контролируемыми значениями ВЧД. Несмотря на то, что эти исследования соответствуют доказательствам только III класса, их результаты демонстрируют связь между контролем внутричерепной гипертензии и неврологическим исходом. В ряде

исследований показана зависимость неблагоприятного исхода после тяжелой ЧМТ от внутричерепной гипертензии и/или системной гипотензии [17-19, 23].

Мониторинг ВЧД позволяет на основании объективных показателей определить оптимальный объем лечения, способствуя адекватному выбору таких методов как гиперосмолярная терапия, седация, миорелаксация, применение барбитуратов и их производных, декомпрессивная краниотомия.

3.1.2.5. Лечение внутричерепной гипертензии

- Рекомендуется проводить коррекцию ВЧД при превышении порога 20 мм рт. ст. пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) [3,7, 9,11,18–20, 65]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии:

Лечение тяжелой ЧМТ у детей, так же, как и у взрослых, в большой степени сфокусировано на контроле ВЧД и сохранении ЦПД. Допустимо кратковременное повышение ВЧД с возвратом к нормальным значениям в течение <5 минут, однако продолжительное повышение ВЧД ≥20 мм рт. ст в течение ≥5 минут требует лечения (1). Оптимальные пороговые и целевые значения ВЧД при ЧМТ у детей все еще уточняются и зависят от возраста [17-19]. Публикации по этому вопросу практически отсутствуют; только в одном исследовании пороговые значения ВЧД начала терапии варьировали в зависимости от возраста и составляли 15, 18 и 20 мм рт.ст. у детей 0–24 месяцев, 25-96 месяцев и 97-156 месяцев, соответственно [23].

Выделяют базовую (профилактическую) и экстренную терапию внутричерепной гипертензии [10].

Базовая (профилактическая) терапия направлена на профилактику и устранение факторов, которые могут ухудшить или ускорить развитие внутричерепной гипертензии. К специфическим факторам, которые могут привести к повышению внутричерепного давления, относят нарушение венозного оттока из полости черепа (неправильное положение головы больного, психомоторное возбуждение), расстройства дыхания (обструкция дыхательных путей, гипоксия, гиперкапния), гипертермию, артериальную гипо- и гипертензию, судорожный синдром.

3.1.2.6. Экстренная терапия

- Рекомендуется пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) при повышении внутричерепного давления более 20 мм рт. ст. устранить все факторы, которые могут ухудшить или ускорить дальнейшее повышение внутричерепного давления [11, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) придать головному концу кровати возвышенное положение с углом от 30° до 40°, постепенно увеличивая угол возвышения. Голова должна быть в положении, исключающим компрессию шейных вен [11, 18, 90]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендованы всем детям с тяжелой ЧМТ (ШКГ≤ 8) следующие мероприятия [66]:

— контроль гемодинамики и дыхания, исключить обструкцию дыхательных путей;

— купировать гипертермию (стремиться поддерживать нормотермию);

— купировать судороги (если имеются);

— контроль внутрибрюшного (внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость и т. д.) и внутригрудного давления (пневмо-, гемоторакс);

— обеспечить глубокую седацию и релаксацию.

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) при стойком повышении внутричерепного давления более 20 мм рт. ст. повторное КТ исследование головного мозга для исключения внутричерпных повреждений, требующих экстренного хирургического вмешательства (эпи-, субдуральные, внутримозговые гематомы, окклюзионная гидроцефалия, развитие дислокационного синдрома). [17-19,23, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.2.6. Базовая терапия внутричерепной гипертензии

Вентрикулярный дренаж

- Рекомендуется при возможности пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) устанавливать наружный вентрикулярный дренаж, совмещенный с датчиком внутричерепного давления. Такая опция дает возможность измерять ВЧД и при необходимости дренировать ликвор. Дренирование ликвора может осуществляться только под контролем измерения внутричерепного давления [9,15-17,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Вентрикулярный дренаж устанавливается больным с ТЧМТ с уровнем сознания по ШКГ <8 баллов при возможности выполнения манипуляции (после нейровизуализации). После открытия вентрикулярного дренажа, выпустить не более 2 мл ликвора. Контроль ВЧД проводить в условиях закрытого дренажа через 15–20 сек. При отсутствии эффекта произвести повторное выведение. Скорость выведения не более 20 мл в час.

Гиперосмолярные *растворы*

(Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) (код АТХ B05BB)

- Рекомендуется (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) не допускать стойкого (> 72 часов) повышения уровня натрия выше 170 мг-экв/мл для предотвращения вторичных повреждений мозга. [11,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется при повышенном ВЧД у детей использовать #манитол** (код АТХ B05BC01), хотя доказательная база не представлена. [149]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

#Маннитол** применяют болюсно в дозе 0,25–1,0 г/кг массы тела. Суточная доза вводимого #маннитола** не должна превышать 140–180 г. [11, 18, 149]

Маннитол** широко используется при повышенном ВЧД у детей с ЧМТ и, несмотря на отсутствие доказательной базы, зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в лечении внутричерепной гипертензии. Целесообразно применять #маннитол** до начала проведения мониторинга ВЧД, если имеются признаки транстенториального вклинения или ухудшения неврологического статуса, не связанные с воздействием экстракраниальных факторов. [17,18]

- Не рекомендовано введение #маннитола** (B05BC растворы с осмодиуретическим действием) при гипернатриемии (Na>160 ммольл) и гиперосмолярности (Осм> 320 мосмоль/л) пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) [11,17,18,149]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Применение барбитуратов

- Рекомендуется лечебный наркоз высокими дозами барбитуратов у пострадавших (детей) с тяжелой ЧМТ при стабильной гемодинамике и наличии рефрактерной внутричерепной гипертензии, устойчивой к применению других методов консервативного лечения [16, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

При проведении лечебного барбитурового наркоза целесообразно контролировать артериовенозную разницу по кислороду, поскольку существует опасность развития олигемической церебральной гипоксии [6].

Уточнить форму и дозу по инструкции Тиопентал натрия**(N01AF барбитураты): нагрузочная доза 8 мг/кг; поддерживающая доза: 3–5 мг/кг/час [88, 122]

Первоначально вводят препарат в дозе 8 мг/кг в час, с последующей инфузией 3 доз по 5 мкг/кг в час и поддержанием достигнутой концентрации барбитуратов в плазме крови введением их при помощи автоматического перфузора в дозе 1 мг/кг в час. Продолжительность инфузии не менее 48 часов.

Использование барбитуратов при высоких значениях ВЧД у детей с тяжелой ЧМТ практикуется с 1970-х годов. Одной из первых была публикация Marshall et al. которые сообщили, что использование барбитуратов у пациентов с рефрактерной внутричерепной гипертензией улучшает исходы ТЧМТ.

Клинические исследования по применению барбитуратов у детей ограничены описанием двух случаев, что не позволяет сделать четкие выводы. На основании этих данных можно сделать только предположение, что барбитураты эффективны в лечении стойкой ВЧГ у детей, однако влияние барбитуратов на выживаемость или улучшение неврологического исхода не установлено. Применение больших доз барбитуратов приводит к снижению артериального давления, как у детей, так и у взрослых, что требует соответствующего мониторинга гемодинамики [3,11,17-20].

- Не рекомендовано использовать глюкокортикоиды (H02AB) для улучшения результатов выхода или снижения ВЧД у детей с ТЧМТ [18]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Гипервентиляция

- Рекомендуется (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) рассматривать гипервентиляцию следует как временную вынужденную меру для снижения повышенного внутричерепного давления, например, при транспортировке больного в операционную, при неэффективности всех консервативных мер и угрозе развития/нарастания дислокационного синдрома. [18, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

При использовании гипервентиляции желательно контролировать достаточность снабжения мозга кислородом, определяя SvjO2 и/или PbrO2. Нормальными считают показатели SvjO2, находящиеся в пределах 55–75%, при условии достаточной оксигенации артериальной крови. Норма PbrO2 составляет 25-35 мм рт. ст. при напряжении кислорода в артериальной крови 80-100 мм рт.ст [11].

- Не рекомендуется гипервентиляция до PaCO2 <30 мм рт.ст с целью профилактики развития внутричерепной гипертензии (особенно в первые 48 часов) у пострадавших детей с ЧМТ (0-18 лет. [17-19]. Гипервентиляция противопоказана при pCO2<28 мм рт. ст.

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Снижение внутричерепного давления при гипервентиляции обусловлено развитием вазоконстрикции (вызванного гипокапнией) и снижением объема мозгового кровотока (МК). В недавних исследованиях с участием взрослых и детей показано, что гипервентиляция снижает оксигенацию мозга и приводит к развитию ишемии (3, 7). В исследовании Stringer et al. (10) авторы показали, что гипервентиляция вызывала одновременно снижение МК как в поврежденных, так и предположительно интактных участках мозга. Авторы показали взаимосвязь между уровнем гипокапнии и частотой церебральной ишемии. Частота региональной ишемии составила 28,9% во время нормокапнии и возрастала до 59,4% и 73,1% при PaCO2 25–35 мм рт.ст. и <25 мм рт.ст., соответственно. Экспериментальные исследования показали, что профилактическая гипокапния помимо снижения МК изменяет буферную способность спинномозговой жидкости, и значение этого эффекта может быть важнее, чем влияние на МК (5).

Несмотря на отсутствие опубликованных данных о пользе применения гипервентиляции у детей с тяжелой ЧМТ, ее продолжают широко использовать. Не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования влияния гипервентиляции на различные аспекты тяжелой ЧМТ у детей, такие как рефрактерная внутричерепная гипертензия или развитие дислокационного синдрома.

Гипотермия

- Рекомендовано (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) проведение умеренной гипотермии (32-33ºС) сразу после тяжелой ЧМТ в течение 48 часов с целью предотвращения развития вторичных повреждений мозга [4,12,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) при использовании гипотермии повторное согревание проводить со скоростью 0,5–1,0 градус Цельсия каждые 12–24 часа [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Охлаждать больного до необходимой температуры необходимо очень быстро (в течение 30–60 мин), а согревать очень медленно (0,2 - 0,3°С в час). Охлаждение больного может сопровождаться серьезными осложнениями: гипокоагуляцией, повышением диуреза, электролитными расстройствами, нарушением увлажнения дыхательной смеси, инфекционными осложнениями (из рекомендаций для взрослых).

Существуют значительные сомнения относительно профилактического использования гипотермии у детей с ЧМТ. В ряде исследований, включая два исследования II класса доказательности, показано, что легкая или умеренная гипотермия в сравнении с нормотермией способствует уменьшению внутричерепной гипертензии. Однако эффективность такой терапии по сравнению с другими методами лечения, включая препараты первой линии или целенаправленную терапию стойкой внутричерепной гипертензии, остается неясной. Кроме того, противоречивые результаты получены относительно влияния гипотермии на смертность и/или исходы.

3.1.2.8. Профилактика и лечение легочных осложнений

- Рекомендуется детям с тяжелой ЧМТ:

1. Для профилактики гастро-эзофагального рефлюкса пострадавшим необходимо придавать положение на боку с возвышенным головным концом кровати [90, 91, 131, 132] и осуществлять энтеральное питание через назоеюнальный зонд. [92, 93, 133, 134]
2. Необходимо проведение ранней интубации трахеи и поддержание необходимого давления в манжете эндотрахеальной трубки (20–25 см вод. ст.). Для предотвращения аспирации используют метод постоянной надманжеточной аспирации. [94, 95, 135, 136]
3. При продолжительности ИВЛ боле 5 суток необходимо выполнение трахеостомии [96,137]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Показания для наложения трахеостомии:

a) Травмы лицевого скелета
b) Синуситы
c) Длительность стояния трубки более месяца
d) Бульбарные расстройства

- Рекомендуется на поздних сроках лечения тяжелых поражений головного мозга при наличии у больного признаков дисфагии чрезкожная эндоскопическая гастростомия. [3,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет) предотвращать кросс-контаминацию и колонизацию через руки персонала для снижения инфекционных осложнений [7,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Необходимо осуществлять тщательную обработку аппаратуры для ИВЛ, фибробронхоскопов и проводить регулярный мониторинг бактериологической загрязненности аппаратов ИВЛ после стерилизации.

Поддерживать порядок индивидуального применения аппаратов для аспирации исключать повторное употребление санационных катетеров. По возможности следует применять специальные закрытые системы для санации трахеобронхиального дерева и комбинированные дыхательные фильтры. Санацию трахеобронхиального дерева необходимо осуществлять в стерильных перчатках. После любых манипуляций с больным следует обрабатывать руки и перчатки специальными спиртовыми дезинфицирующими растворами. Для вытирания рук после мытья проточной водой следует использовать одноразовые бумажные полотенца или салфетки.

- При назначении антибактериальной терапии у детей для достижения максимальной эффективности рекомендуется учитывать фармакокинетические свойства антибиотиков, подбирать дозы препаратов с учетом их минимально подавляющих концентраций и проводить плановую ротацию препаратов. [124]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.1.2.9. Профилактика и лечение внутричерепных гнойных осложнений

- Рекомендуется ранняя санация придаточных пазух носа при наличии в них гнойного содержимого. Больным с ЧМТ при проведении в послеоперационном периоде КТ головы необходимо также исследовать придаточные пазухи носа. При подозрении на наличие синусита, пациент должен быть осмотрен врачом-отоларингологом [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется соблюдение правил асептики при нейрохирургических манипуляциях в отделениях реанимации (перевязки и поясничные пункции). Необходимо соблюдение правил асептики персоналом нейрореанимационного отделения [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

При развитии внутричерепнх гнойных осложнений может быть использовано интратекальное введение через поясничную пункцию, через поясничный дренаж, либо через вентрикулярный катетер. Поясничный дренаж необходимо устанавливать при цитозе более 400–500 клеток в мм3. Во избежание дислокации головного мозга поясничную пункцию и установку поясничного дренажа не проводят при наличии признаков аксиальной или выраженной поперечной дислокации по данным компьютерной томографии головного мозга.

При наличии клинических и КТ признаков вентрикулита устанавливают катетеры в передние рога обоих боковых желудочков. Антибиотикотерапию назначают согласно посеву цереброспинальной жидкости. Антибактериальные препараты по дренажу вводят 2–6 раз в сутки. Введение антибиотиков осуществляет врач-нейрохирург. Интратекальное введение антибактериальных препаратов системного действия осуществляют в разведении физиологическим раствором хлорида натрия** (код АТХ B05XA). Предпочтительно применение #Ванкомицина**5 мг интратекально (код АТХ J01XA01) Антибиотики глипопептидной структуры) [125, 151, 154]. В остальное время дренаж устанавливают на пассивный отток.

При проведении вентрикулярного или поясничного дренирования следует избегать гипердренирования цереброспинальной жидкости при помощи установки «колена» дренирующей системы на уровне отверстия Монро или использования специальных закрытых систем, позволяющих одновременно измерять ликворное давление и осуществлять фиксированный сброс цереброспинальной жидкости. Парентеральную антибиотикотерапию прекращают через 3–4 дня после полного регресса симптомов менингита или вентрикулита (рекомендации).

3.1.2.10 Посттравматические судороги

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) для предотвращения судорог назначение противоэпилептических препаратов в начальных терапевтических дозах при наличии риск-факторов развития посттравматических судорог, а также наличия неспровоцированных пароксизмов и эпилептической активности на ЭЭГ [11, 17,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) при выборе противоэпилептических препаратов для проведения профилактической противосудорожной терапии отдавать предпочтение лекарственным средствам с нейропротективным эффектом (код АТХ N03A (производные гидантоина (код АТХ N03AB), барбитураты (код АТХ N03AA), производные жирных кислот.) [104]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Фенитоин** (код АТХ N03AB02) может быть рекомендован детям с трех лет с учетом лекарственной формы для профилактики ранних посттравматических судорог (ПТС) [17-19]. Учитывая высокую вероятность нарушения метаболизма у пациентов с ТЧМТ, рекомендуется мониторировать уровень препарата. [147]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

К посттравматическим судорогам относят судорожные припадки, развивающиеся в течение 7 дней после травмы, или позднее, спустя 8 дней после выхода из комы (1). Риск-факторы развития посттравматических судорог включают в себя тяжесть повреждения, локализацию и характер повреждения, наличие костных отломком или инородных тел в веществе мозга, вдавленный перелом черепа, фокальный неврологический дефицит, утрату сознания, снижение уровня бодрствования по шкале комы Глазго <10, длительность посттравматической амнезии, наличие субдуральной или эпидуральной гематомы, проникающее ранение, хронический алкоголизм и возраст. Частота случаев ПТС у детей с ЧМТ составляет примерно 10%. У младенцев и детей младшего возраста порог судорожной готовности ниже.

В качестве механизмов развития посттравматической эпилепсии рассматриваются патофизиологические изменения в гиппокампе, включая аксональный спрутинг, нарушение калиевой деполяризации плазматической мембраны глиальных клеток, нарушение функции коллатералей Шаффера, апаптознейронов прилежащих к очагу и активацию пути передачи сигнала в гиппокампе TrkB-ERK1/2- CREB/ELK-1. В последних исследованиях высказано предположение о роли альбумин-индуцированных изменений электрофизиологических свойств астроцитов, опосредованных рецептором трансформирующего фактора роста-β и приводящих к аккумуляции внеклеточного калия (27, 28).

Для диагностики посттравматической эпилепсии наиболее значимыми являются компьютерная томография, электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография. Указанные методы нейровизуализации в остром периоде черепно-мозговой травмы позволяют выявить очаги повреждения, соответствующие факторам риска развития посттравматической эпилепсии.

При ЭЭГ-исследовании обращают внимание на наличие паттернов эпилептической активности или эпилептических приступов согласно критериям выявления эпилептиформной активности. При этом важно отметить, что при развитии эпилептических приступов необходимо проведение КТ (МРТ) головного мозга и ЭЭГ-исследования.

3.1.2.11. Питание пострадавших с тяжелой ЧМТ

Острый и ранний период ТЧМТ характеризуется развитием гипреметаболизма, гиперкатаболизма, что является причиной формирования недостаточности питании и потери значительной части мышечной массы у данной категории пациентов. Установлена прямая корреляционная зависимость между недостаточностью питания тяжелобольных и их летальностью - чем выше энергетический дефицит, тем чаще у них наблюдается тяжелая

полиорганная недостаточность и летальный исход. Еще в 1936 году H.O. Studley отмечал, что при потерях больными более 20% массы тела послеоперационная летальность достигала 33%, тогда как при адекватном питании она составляла не более 3,5%.

За последние десятилетия понимание роли молекулярных и биологических эффектов питательных веществ в поддержании гомеостаза у критически больных значительно продвинулось вперед. Основными задачами нутритивной поддержке в комплексной терапии ТЧМТ являются: сохранение мышечной массы тела, поддержание адекватного иммунного ответа и предотвращение метаболических осложнений [3,7, 11, 13].

- Рекомендуется раннее начало энтерального питанием рассматривается как терапевтическая стратегия, которая позволяет сократить продолжительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, уменьшить количество осложнений и благоприятно повлиять на исход выздоровления [97, 137]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Начало энтерального кормления

- Рекомендована нутритивная терапия (зондовое питание) для восстановления метаболизма и поддержания витальных функций в виде энтерального питания (ЭП) ребенку с черепно-мозговой травой (0-18 лет), который не может принимать пищу обычным путем [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется ЭП для детской категории пострадавших (0-18 лет) начинать в течение первых 24–48 часов после поступления в ОРИТ при отсутствии противопоказаний [97]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

ЭП способствует сохранению барьерной и иммунологической функции кишечника, за счет нормализации микробиома, синтеза секреторных IgA (GALT). Важнодостигнуть80% объёма от расчетных потребностей в белке и калориях к 5-7 суткам после начала ЭП

- Для оценки нутритивного статуса пациента в рутинной практике необходимо проводить антропометрическую оценку, включающую измерение роста, веса и индекса массы тела (ИМТ), а также динамику этих показателей [97, 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Традиционные лабораторные инструменты оценки питания (показатели общего белка, сывороточного альбумина, преальбумина, ретинол-связывающий белок и антропометрия) не доказали свою достоверность как маркеры состояния мышечной массы.

Выбор способа кормления

- ЭП рекомендуется предпочтительным способом кормления пациентов в критическом состоянии, при отсутствии противопоказаний [97, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется пациентам, получающим ЭП, оценить на предмет риска развития аспирации [100, 128].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуются для детской категории пострадавших (0-18 лет) при выявлении признаков дисфагии альтернативные пути алиментации: назогастральный или назоеюнальный, при прогнозе длительного зондового кормления показана установка гастростомы [101, 129]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Если при поступлении имеются признаки белково-энергетической недостаточности, а ЭП невозможно, рекомендуется начать ПП как можно скорее после поступления и проведения адекватных реанимационных мероприятий [102 ,138]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Дозирование энтерального питания

- Рекомендуется проводить расчет объема ЭП для детской категории пострадавших (0-18 лет) , определяемый потребностями в энергии, на основе применения непрямой калориметрии [103, 139[

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

При отсутствии непрямой калориметрии возможно использование расчетных уравнений. Прогностические уравнения следует использовать с осторожностью, поскольку они обеспечивают менее точную оценку потребности в энергии, чем непрямая калориметрия. У пациентов с ожирением расчет энергопотребностей, при использовании расчетных уравнений, проводится на долженствующий вес, недостаточности питания - на фактический

- Рекомендуется для для детской категории пострадавших (0-18 лет) проводить мониторинг энергопотребностей у детей регулярно не реже 1 раза в 7 дней для контроля нутритивных потребностей. Если не удается восполнить 100% объем целевых потребностей

к 7–10 дню только энтеральным путем, возможна коррекция нутритивных потребностей с использованием ПП [18, 129]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) проводить постоянную оценку белковых потерь для своевременной коррекции нутритивных потребностей. [127,134]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Использование дополнительных модульных протеиновых добавок или смесей для энтерального питания с повышенным содержанием белка помогает сократить потери азота, что способствует снижению потери мышечной массы

Позиционирование пациента во время кормления.

- Рекомендуется для снижения риска аспирационных осложнений у пациентов с ТЧМТ, при отсутствии противопоказаний, приподнимать на 45-градусное изголовье кровати. [91,97]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Повышение толерантности к энтеральному питанию

- Рекомендуется использование протоколов энтерального питания, что улучшает контроль за ведением пациентов с ТЧМТ [97,98,100]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Регулярный контроль переносимости ЭП позволяет выявлять ранние признаки непереносимости, своевременно корректировать возникающие расстройства путем смены смеси для энтерального питания, режима, скорости введения смеси и/или объема кормления.

Для точной оценки энергопотребности больных необходимо использовать метод непрямой калориметрии. При отсутствии метаболографа энергетические потребности пациентов рассчитывают по формулам.

Питание можно осуществлять как энтерально, так и парентерально. Преимуществами энтерального питания перед парентеральным являются меньший риск развития гипергликемии и инфекционных осложнений. Для проведения энтерального питания устанавливают зонд назогастральный/орогастральный. При неэффективности гастрального варианта питания более 2 суток проводят установку зонда кишечного. В таком случае для питания больных следует использовать специальные полуэлементные смеси.

При необходимости длительного энтерального зондового питания более 4 недель возможно наложение гастростомы (рекомендции). По возможности преимущество следует отдавать энтеральному питанию. У детей следует обеспечить от 130 до 160% метаболических расходов [15].

Применение парентерального питания у детей с ЧМТ имеет большое значение. Так же как и у взрослых, детям с ТЧМТ необходимо обеспечить энергетические потребности для эффективного восстановления повреждений, функционирования организма и предотвращения других патологических состояний, инициируемых травмой. У детей энергетические потребности, необходимые для нормального роста и развития, выше, чем у взрослых. Решение о применении парентерального питания, включая срок, количество, способ и состав такой поддержки, может существенно повлиять на краткосрочные и отдаленные исходы.

Результаты рандомизированного контролируемого исследования II класса показали отсутствие различий в исходах у детей при стандартном питании и питании, включающем в себя иммуномодуляторы.

3.2. Хирургическое лечение ЧМТ

3.2.1. Декомпрессивная трепанация черепа

- Декомпрессивная трепанация черепа с пластикой твердой мозговой оболочки может быть рекомендована при угрозе/нарастании дислокационного синдрома или при развитии рефрактерной внутричерепной гипертензии у детей с ТЧМТ [3,4, 10,11,17–21, 67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии:

ДКТЧ может применяться как сопутствующая процедура при удалении повреждений, вызывающих масс-эффект (внутричерепные гематомы, очаги ушиба), при угрозе нарастания отека мозга (вторичная ДК).

Декомпрессивную краниэктомию применяют в последнюю очередь при неэффективности мероприятий консервативной терапии. Основная цель ДКТЧ - увеличение внутричерепного объема, благодаря чему происходит снижение внутричерепного давления и улучшение функционального состояния мозга. Время проведения декомпрессии определяется результатами клинического обследования, динамикой неврологических нарушений, уровнем повышения ВЧД, или устойчивостью этого повышения к различным вариантам консервативного лечения. Первичная ДК как хирургический метод контроля внутричерепного давления остается предметом дискуссий.

Применению ДКТЧ для контроля ВЧД у взрослых посвящены два рандомизированных исследования: исследование DECRA (1), результаты которого показали снижение ВЧД после ДКТЧ без улучшения исходов (2), и исследование RescueICP (3). В детской популяции такие исследования не проводились, доказательная база отсутствует.

Существует несколько видов декомпрессивной краниэктомии. Она может состоять из одно- и двусторонней подвисочной декомпрессии, гемисферных краниэктомий, круговой краниэктомии или бифронтальной краниэктомии. Выбор метода зависит от данных КТ-исследования.

Противопоказания к проведению декомпрессивной краниотомии:

Атоническая кома (3 балла ШКГ + двусторонний мидриаз + атония мышц и арефлексия) без последующего улучшения на фоне реанимационных мероприятий и связанная:

— с первичным ушибом ствола мозга по данным КТ (МРТ) с клиникой необратимого стойкого его повреждения (ШКГ 3 балла с момента травмы);

— с вторичным ишемическим повреждением ствола мозга на фоне дислокационного синдрома с клиникой стойкого необратимого поражения 3 балла ШКГ + двусторонний мидриаз + атония мышц и арефлексия);

— с реверберирующиим кровотоком (или отсутствие кровотока) по магистральным церебральным артериям основания мозга с двух сторон при ТКДГ в сочетании с клиникой атонической комы;

— с отсутствием кровотока в четырех бассейнах магистральных артерий головного мозга по данным МРТ ангиографии в сочетании с клиникой атонической комы;

— с отсутствием акустических вызванных потенциалов ответа с двух сторон в сочетании с реверберирующим (или отсутствующим) церебральным кровотоком

3.2.2. Хирургическое лечение острых эпидуральных гематом

- Рекомендуется для устранения сдавления мозга удаление эпидуральной гематомы объемом более 30 см3 независимо от степени бодрствования. В отдельных случаях при незначительном превышении указанного объема эпидуральной гематомы и полностью компенсированном состоянии пострадавшего с отсутствием дислокационной симптоматики допустима консервативная тактика с динамическим КТ-контролем. [7, 11,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

1. При меньшем объеме гематомы показанием к удалению являются общий объем патологического очага более 60 см3, компрессия охватывающей цистерны, снижение бодрствования пострадавшего от момента получения травмы до операции.

2. Эпидуральная гематома объемом менее 30 см3, толщиной менее 15 мм, при смешении срединных структур менее 3 мм у больных, сохраненном бодрствовании, отсутствии очаговой неврологической симптоматики, может подлежать консервативному лечению (при тщательном неврологическом и КТ контроле в нейрохирургическом стационаре). [11,18,21]

В отношении методов хирургического вмешательства нет единого мнения, однако считается, что краниотомия обеспечивает более полную эвакуацию гематомы. [1,3,4,10,21].

3.2.3. Хирургическое лечение острых субдуральных гематом

- Рекомендуется экстренное хирургическое вмешательство по удалению гематомы независимо от уровня бодрствования пострадавшего при острой субдуральной гематоме объемом более 30 см3 толщиной более 10 мм или смешении срединных структур более 5 мм. [11, 21]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Хирургическое вмешательство в объеме первичной декомпрессивной трепанации черепа и удаления субдуральной гематомы рекомендуется пострадавшим с гематомой толщиной менее 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм, при снижении степени бодрствования по ШКГ на 2 балла и более с момента получения травмы до поступления в клинику, нарастании дислокационного синдрома и повышения ВЧД более 20 мм рт.ст. [11, 17, 18, 21]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано для детской категории пострадавших (0-18 лет) выполнение декомпрессивной трепанации черепа для дренирования травматической субдуральной гематомы в случаях острой субдуральной гематомы, вызывающей смещение средней линии и рефрактерную внутричерепную гипертензию [11,18, 148].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 3)

3.2.4. Хирургическое лечение ушибов мозга

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) оперативное лечение при очаговых размозжениях мозга, вызывающих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, стойкую внутричерепную гипертензию, рефрактерную к

консервативному лечению, а также при наличии признаков масс-эффекта на компьютерных томограммах. [11,18,21]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Показанием к хирургическому удалению очагов ушиба при снижении бодрствования до комы с очагами ушибов в лобных и височных долях объемом более 20 см3, если смещение срединных структур более 5 мм и/или имеются признаки сдавления цистерн мозга на компьютерных томограммах, а также если объем очага ушиба превышает 50 см3.

Больные с очагами ушибов головного мозга без признаков неврологического ухудшения, а также с управляемым ВЧД и незначительным масс-эффектом на компьютерной томограмме могут лечиться консервативно при условии мониторного контроля и КТ в динамике [21, 105]

3.2.5. Показания к операциям при повреждениях структур задней черепной ямки

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) хирургическое лечение при повреждениях задней черепной ямки, включающих в себя эпидуральные гематомы объемом более 10 см3, толщиной более 15мм, с окклюзионной гидроцефалией и латеральной дислокацией, и сдавлением IV желудочка. [11,21]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Консервативное лечение у больных с повреждениями структур задней черепной ямки можно проводить при эпидуральных гематомах объемом менее 10 см3, латеральных повреждениях мозжечка менее 10 см3, отсутствии смещения IV желудочка и стволовой симптоматики.

Выжидательная тактика у больных с повреждениями структур задней черепной ямки возможна при эпидуральных гематомах объемом от 10 до 20 см3, повреждениях мозжечка от 10 до 20 см3 при латеральном расположении. [21].

- Рекомендуется при определении тактики лечения учитывать степень бодрствования, состояние глазного дна, данные акустических стволовых вызванных потенциалов. Таким больным необходимы динамические КТ-исследования с учетом риска возникновения отсроченных гематом, быстрого развития окклюзии ликворных путей и декомпенсации больного. [7,11,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.2.6. Хирургическое лечение вдавленных переломов костей черепа

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) хирургическое вмешательство при вдавленных переломах черепа больше толщины кости. [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Показанием к хирургическому лечению являются:

- вдавление костных отломков более чем на толщину кости,
- повреждение т.м.о.,
- повреждение воздухоносных пазух, пневмоцефалия,
- наличие гематомы,
- косметический дефект,
- загрязненность раны.

Устранение вдавления и хирургическая обработка раны являются основными элементами операции. Лечебные мероприятия при открытых вдавленных переломах должны включать использование антибактериальных препаратов системного действия.

Больные с вдавленным переломом черепа рекомендуется лечиться консервативно, если вдавление менее толщины кости и отсутствуют: признаки повреждения твердой мозговой оболочки. Пострадавшие дети в возрасте до 1 года с вдавленными переломами по типу «целлулоидного мячика» при вдавлении менее 5 мм могут также могут лечиться консервативно [11,21]

- Рекомендуется детям с вдавленным переломом черепа для снижения риска инфицирования раннее хирургическое вмешательство. [18,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) при отсутствии инфицирования раны первичная костная пластика. [18,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

- Консервативное лечение закрытого вдавленного перелома в каждом случае рекомендуется решать индивидуально (пострадавшим детям с ЧМТ (0-18 лет). [18,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

3.3. Иное лечение. При черепно-мозговой травме у детей иные методы лечения не применяются

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Цель реабилитации - максимально скорое возможное восстановление утраченной функции, и повышение качества жизни как ребенка, так и членов его семьи [69,70].

В рамках ранней реабилитации принципиально важно выявление основного патогенетического звена, препятствующего дальнейшему восстановлению [26, 71]. Принципиальное значение имеет возрастной аспект. Чем младше ребенок, тем больше отличий в комплексе реабилитационных мероприятий, где на первый план выдвигается чрезвычайно сложная задача: восстановить условия для дальнейшего развития двигательных и когнитивных функций.

Патогенетическое воздействие повреждающего фактора на организм растущего ребенка должно постоянно перепроверяться, а цели и задачи реабилитации - постоянно уточняться для того, чтобы облегчить прохождение соответствующих этапов развития и восстановления. Это обуславливает необходимость регулярных мультидисциплинарных обсуждений в процессе реабилитации, особенно в раннем периоде, когда процессы спонтанного восстановления наиболее выражены [6.8.12,26]

Реабилитация должна опираться на сохранные функции пациента (M.Dimitrijevic, 2012 г.) Обязательным в реабилитации детей с последствиями тяжелой ЧМТ является использование Международной классификации функционирования для оценки степени нарушенных функций, определения прогноза восстановления и постановки реабилитационного диагноза [6].

- Рекомендуется проведение комплексной этапной реабилитации детям, перенесшим тяжелую черепно-мозговую травму, после стабилизации и восстановления витальных функций [69, 72, 73]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 3)

- Реабилитацию рекомендовано для детской категории пострадавших (0-18 лет) начинать как можно раньше в острейшем и остром периодах ЧМТ в реанимации, продолжаться в палате интенсивной терапии нейрохирургического/травматологического отделения, на койках специализированного отделения (первый-ранний этап реабилитации при V–IV уровнях курации) с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов [6,8,26, 74-79]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии:

После выписки из первичного стационара реабилитация продолжается на втором этапе в условиях круглосуточного отделения\центра для пациентов с повреждениями ЦНС (второй этап реабилитации – при III–IV уровнях курации). Третий этап реабилитации проводится в условиях амбулаторного реабилитационного отделения, реабилитационного дневного стационара, в форме дистанционной реабилитации. Для каждого этапа характерны свои цели, задачи, состав мультидисциплинарной команды [6, 8].

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) включать в мультидисциплинарную команду специалистов двигательной и когнитивной реабилитации, в т.ч. педагога-дефектолога [79]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) на всех этапах с учетом преемственности и определения реабилитационного потенциала формировать индивидуализированную реабилитационнаю программу с учетом перспективных для реабилитации патофизиологических механизмов [1-4, 71, 72, 79, 80]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Пострадавшие дети с ЧМТ различной степени тяжести подвержены риску развития посттравматических осложнений. Вероятность развития осложнений прямо пропорциональна тяжести повреждения мозга. К осложнениям относятся посттравматическая эпилепсия, гидроцефалия, ликворея, дефекты свода черепа, хронические гематомы, субдуральные скопления [81-83].

- Рекомендуется после окончания лечения динамическое наблюдение врача-детского нейрохирурга или врача-детского невролога в течение первого года 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев, далее по необходимости [81-85]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Обследование на первом году диспансерного наблюдения включает в себя КТ/МРТ головного мозга, электроэнцефалографию, консультацию врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Догоспитальный этап:

- медицинская помощь оказывается фельдшером, врачом СМП, предпочтение отдается специализированным педиатрическим бригадам

- производится восстановление и стабилизация витальных функций
- оценка тяжести состояния
- незамедлительная доставка в специализированный педиартический стационар
- при транспортировке пациента средней тяжести/тяжелого пациента с угрозой развития витальных нарушений (ШКГ <12 баллов) фельдшер/врач СМП обязан сообщить в стационар о транпортируемом пациенте.

6.2. Приемное отделение

Госпитализация пострадавших детей с витальными нарушениями, либо с угрозой развития последних рекомендуется через противошоковую палату, где должны быть продолжены/начаты реанимационные мероприятия. Реанимационные мероприятия сопровождают диагностический этап и носят непрерывный характер. Главная цель выявить и устранить основный патофизиологический механизм, представляющий угрозу для жизни
В противошоковую палату направляются пациенты, имеющие следующие симптомы

1. Нестабильность гемодинамики
2. Нарушения дыхания
3. ШКГ <13 баллов
4. Парезы, параличи
5. Подозрение (наличие) на травму позвоночника и спинного мозга
6. Судороги
7. Подозрение/наличие повреждения грудной клетки
8. Открытые переломы
9. Подозрение на нестабильные переломы костей таза

- Рекомендуется первичный осмотр пациента с СЧМТ выполнять консилиумом врачей с привлечением врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-детского хирурга, врача-травматолога-ортопеда [33]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

При необходимости с учетом локализации и характера повреждений привлекаются детские врачи других специальностей: врачи-офтальмологи, врачи-оториноларингологи, врачи-челюстно-лицевые хирурги, врачи-урологи и т.д .

Цель консилиума- диагностика всех повреждений, выявление ведущего повреждения, представляющего угрозу для жизни, определение этапности и объема оказания специализированной помощи.

При отсутствии противошоковой палаты пострадавшие могут быть госпитализированы в отделение реанимации, минуя приемное отделение.

6.3. Госпитальный этап

Пациенты с легкой и среднетяжелой ЧМТ (ШКГ 15-13 баллов) госпитализируются в отделение нейрохирургии.

Пациенты со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ (ШКГ 12–3 балла) госпитализируются в отделение реанимации.

Пациентам, не требующим проведения экстренных хирургических вмешательств в условиях восстановления и стабилизации витальных функций, выполняется расширенный нейромониторинг, включающий в себя мониторинг ВЧД и церебрального перфузионного давления.

Пациенты, требующие проведения экстренных хирургических вмешательств должны быть доставлены в операционную.

После стабилизации состояния пострадавшего ребенка пациент переводится в отделение нейрохирургии.

6.4. Этап реабилитации Реабилитационные мероприятия начинаются в условиях отделения реанимации и продолжаются на всех этапах оказания специализированной помощи (I-II этап реабилитации).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз и исходы

Шкала комы Глазго (Приложения Г1, Г2) рекомендуется как один из самых ранних и высоко достоверных предикторов прогноза и исходов ЧМТ у детей [1-3, 9,11, 17-19, 22, 23, 25]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии:

Вероятность благоприятного исхода прямо пропорциональна баллам ШКГ. Благоприятные исходы достоверно чаще (66%) встречаются при более высоком уровне бодрствования (7-8 баллов). Все исходы у детей с уровнем сознания 3-4 балла неблагоприятные, а летальность достигает 82% [25,26]

Исходы в зависимости от уровня сознания

ШКГ	Исход		
	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Летальность
3-4	0	100%	82%
5-6	35%	36%	29%
7-8	66%	34%	6%

Прогностическая значимость возраста ребенка, как предиктора исхода тяжелой ЧМТ, остается неопределенной, что подтверждается сохраняющимися разногласиями в последних исследованиях [21,23,26,28]. Возраст ребенка скорее обуславливает механизм травмы, который в свою очередь определяет структуру повреждения головного мозга. Дети грудного возраста чаще подвержены насильственной травме. Дети младшего возраста чаще травму получают при падении с высоты и в ДТП. Ведущей причиной травматизма у детей дошкольного, школьного и подросткового возраста остается ДТП, реже это падение с высоты. [28]

7.1 Состояние зрачков

Диаметр зрачков и сохранность фотореакции - один из ранних и высоко достоверных предикторов прогноза и исходов ЧМТ у детей [1-4]. Диаметр зрачков и фотореакция легко и достоверно могут быть определены в течение любого времени после травмы. Этот показатель остается независимым и высоко достоверным предиктором исхода тяжелой ЧМТ у детей и широко используется на практике.

Травма орбиты или глазодвигательного нерва, сопровождающееся расширением зрачка, ограничивает использование этого предиктора в прогнозе.

Благоприятные исходы достоверно чаще у пострадавших с нормальным размером зрачков и сохранной фотореакцией, 62%, неблагоприятные исходу у детей с мидриазом и отсутствием фотореакции, 89%, таб.4.

7.2 Артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия ухудшает перфузию головного мозга, приводит к формированию вторичных инсультов, повышению ВЧД, отеку головного мозга, и, в конечном счете, значительно ухудшает исход тяжелой ЧМТ у детей.

Общепринято, под артериальной гипотензией у детей старше 10 лет считать снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. Для детей до 10 лет артериальную гипотензию считать, как снижение систолического АД ниже 70 + (2хвозраст) мм рт. ст., а для детей первого года жизни - менее 70 мм рт. ст. [11,19].

7.3 Сочетанные повреждения

Тяжесть сочетанной травмы >50 баллов является фактором риска неблагоприятного исхода тяжелой ЧМТ. Сочетанные повреждения способствуют развитию патофизиологических процессов, которые могут приводить к вторичному повреждению головного мозга. Острая кровопотеря, травматический шок и острая дыхательная недостаточность сопровождаются нарушением гемодинамики, перфузии головного мозга и его гипоксией. Все они являются факторами вторичного повреждения головного мозга и рассматриваются как независимые предикторы исхода тяжелой ЧМТ [1,3,11,19].

У пострадавших с уровнем сознания 6 баллов ШКГ и выше благоприятные исходы травмы достоверно чаще при значении ISS ниже 32 баллов (ISS≤32), а неблагоприятные исходы достоверно чаще при значении ISS больше 40 баллов (ISS>40) [22].

7.4 Данные нейровизуализации

Рекомендуется для детской категории пострадавших (0-18 лет) рассматривать состояние базальных цистерн, смещение срединных структур, наличие субарахноидального кровоизлияния, определение объема внутричерепных кровоизлияний и очагов ушиба по данным (КТ/МРТ исследования головного мозга) как показания к хирургическому лечению, так и как прогностически значимые факторы прогноза и исхода ТЧМТ [11,18,21]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Летальность при открытых базальных цистернах составляет 22%, а при отсутствии цистерн – 77%. Наибольшую чувствительность признак «состояние базальных цистерн» показывает в отношении прогнозирования благоприятного исхода у пострадавших с уровнем бодрствования 6-8 баллов по ШКГ. Кроме этого, сдавление или отсутствие базальных цистерн является признаком внутричерепной гипертензии. Риск развития ВЧГ при сдавлении или отсутствии цистерн увеличивается втрое, риск летального исхода вдвое [2,3,11,18,21,23].

Травматическое субарахноидальное кровоизлияние (тСАК) встречается в среднем в 40% при тяжелой ЧМТ и также имеет прогностическое значение. Пациенты с субарахноидальным кровоизлиянием входят в группу риска по формированию острых субдуральных гематом, внутрижелудочковых кровоизлияний и развития внутричерепной гипертензии. Травматическое САК, в дополнении к состоянию охватывающей цистерны, наличию масс-эффектов и смещению срединных структур повышает прогностическую ценность изменений на КТ.

Смещение срединных структур головного мозга также является предиктором исхода тяжелой ЧМТ. В большинстве отечественных и зарубежных исследований смещение более

10 мм рассматривается как крайне неблагоприятный фактор, частота летального исхода при таком смещении свыше 80%. Прогностическая ценность имеет также объем масс-эффекта, риск развития неблагоприятного исхода возрастает с увеличением объема внутричерепной гематомы и величины смещения срединных структур.

Такие изменения на компьютерной томографии, как степень сдавления охватывающей цистерны, наличие масс-эффекта и травматическое САК, смещение средней линии, легли в основу бальной прогностической шкалы (RotterdamprognosticCTscore). Вероятность летального исхода у детей увеличивается прямо пропорционально баллу при оценке по RotterdamprognosticCTscore. В отношении диффузных повреждений прогностическая точность небольшая [22].

7.5 Прогностическая КТ шкала Marshall

Основана на оценке совокупности данных: наличие очага повреждения объемом более 25 мл, степень сдавления охватывающей цистерны, наличие смещения срединных структур, наличие масс-эффекта, требующего хирургического удаления [21]. Классификация Маршала оказалась не только полезной для определения тактики лечения, но и показала себя надежным предиктором исхода. Благоприятные исходы достоверно чаще встречаются при диффузных повреждениях I-II и в ситуациях с эвакуированным масс-эффектом, тогда как неблагоприятные исходы чаще встречаются при диффузных повреждениях III-IV и при наличии масс-эффекта, требующего хирургического удаления.

8. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-нейрохирургом и/или врачом-травматологом-ортопедом и/или врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 1 часа от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнена оценка состояния по шкале Глазго	Да/Нет
3.	Выполнена интубация трахеи и искусственная вентиляция легких (при состоянии по шкале Глазго 9 баллов и ниже)	Да/Нет
4.	Выполнен нейромониторинг, мониторинг дыхания, кровообращения, оксигенации крови (при состоянии по шкале Глазго 8 баллов и ниже)	Да/Нет

5.	Выполнена компьютерная томография головного мозга при наличии показаний не позднее 3 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
6.	Выполнена контрольная компьютерная томография и магнитно-резонансная компьютерная томография головного мозга (при хирургическом вмешательстве по поводу внутричерепной гематомы)	Да/Нет
7	Выполнено нейрохирургическое вмешательство при наличии показаний к операции	Да\Нет
8	Выполнено удаление эпидуральной гематомы (при объеме эпидуральной гематомы объемом более 30 см3)	Да\Нет

Список литературы

1. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А. ,Банин А.В. . Черепно-мозговая травма у детей/ Клиническое руководство, том 2, Москва, «Антидор». - 2001., С. 603-648.
2. Валиуллина С.А, Семенова Ж.Б, Шарова Е.В. Организационно-экономические и управленческие аспекты оказания медицинской помощи детям с черепно-мозговой травмой. - Российский педиатрический журнал №2 2010 .
3. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. // Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. В 3х томах // Москва, 1998-2002
4. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Декомпрессивная трепанация черепа при тяжелой черепно-мозговой травме// Москва ,2014
5. Лекманов А.У., Петлах В.И. Неотложная медицинская помощь детям, пострадавшим в дорожно-транспортных происществиях// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2012, №4, с. 79-87
6. Международная классификация функционирования детей и подростков, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ-ДП). – М.: 2016 2
7. Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Талыпов А.Э., Гаврилов А.Г., Петриков С.С., Клинические рекомендации «Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой». Проект Ассоциации нейрохирургов России, 2015.

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2019г. № 878н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей" 1

9. Рошаль Л.М, Семенова Ж.Б, Багаев В.Г, и др Протокол оказания помощи пострадавшим детям с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе (Методические рекомендации Департамента здравоохранения) г.Москва, 2008 год

10. Семенова Ж.Б. Этапы оказания помощи детям с черепно-мозговой травмой. Задачи нейрохирурга. Ж. Неврология и нейрохирургия детского возраста № 3-4, 2012, стр 75-83

11. Семенова Ж.Б., Мельников А.В., Саввина И.А., Лекманов А.У., Хачатрян В.А., Горелышев С.К. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 6. № 2. С. 112-131.

12. Kraus J.F. Neurotrauma. Chapter 2. Epidemiology of brain ingury. Ed. R. Narayan et al.- McGraw Hill – USA. – 1996. – P. 13-30.

13. A.S.P.N. Clinical guidelines: nutrition support of the critically ill child

14. Andrew I.R. Maas, Mark Dearden, Franco Servadei, Nino Stocchetti and Andreas Unterberg Current Recomendations for Neurotrauma" CurrOpinCrit Care 2000, 6:281- 292

15. Bullock M. R et al. // Surgical Management of Traumatic Brain Injury 2002// Brain Trauma Foundation, USA

16. Lewartowska-Nyga D., Nyga K., Skotnicka-Klonowicz G. Can Infrascanner be useful in hospital emergency de-partments for diagnosing minor head injury in children? //Developmental period medicine. – 2017. – Т. 21. – №. 1. – С. 51-59.

17. Guidelines for acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolenscents // PediatrCrit Care Med - 2012 - Vol. 13 - No. 1 (Suppl.)

18. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines// PediatrCrit Care Med – 2019; 20:S1-S82

19. Guidelines for the Pre-hospital Management of Severe Traumatic Brain Injury, Second Edition, Brain Trauma Foundation, 2007

20. Guidlines for the management of severe traumatic brain injury // J of Neurotrauma, v 24, 1(suppl.) - 2007

21. Guidlines for the Surgical Management of Trauma Brain Injury // Neurosurgery- 58-S2- 1-S2-3, 2006

22. Hwang S.Y., Ong J.W., Ng Z.M., Foo C.Y., Chua S.Z., Sri D., Lee J.H., Chong S.L. // Long-term outcomes in children with moderate to severe traumatic brain injury: a singlr-centre

retrospective study / Brain Inj. – 2019. – 33(11). – P.1420-1424. DOI: 10.1080/02699052.2019.1641625. 4

23. Meshcheryakov S. V., Z. B. Semenova, V. I. Lukianov, E. G. Sorokina, O. V. Karaseva //Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury Outcomes in Children / Acta Neurochirurgica Supplement. – 2018. – 126. – P.11-17/ 4

24. Nilesh M Mehta,Charlene Compher,A.S.P.E.N. Board of Directorshttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

25. P. Perel, M. Arango, T. Clayton [et al.] // Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. MRC CRASH Trial Collaborators [Text] / BMJ. – 2008. – Vol. 336, N.7641. – P. 425-429. 3

26. Pediatric rehabilitation: principles and Practice / [edited by] Michael A. Alexander, Dennis J. Matthews; associate editor Kevin P. Murphy. – Fifth edition. – 622p. 3

27. Robertson CS, Zager EL, Narayan RK, Handly N, Sharma A, Hanley DF, Garza H, Maloney-Wilensky E, Plaum JM, Koenig CH, Johnson A, Morgan T.; Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas; J Neurotrauma 2010;27(9):1597-1604

28. Samuel F. Huth, Antony Slater, Michaela Waak, Karen Barlow, Sainath Raman // Predicting Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury in Children: A Systematic Review of Prognostic Models / J Neurotrauma. – 2020. – Oct 15. – 37(20). P.2141-2149. DOI: 10.1089/neu.2020.7158. 2

29. Semenova ZhB, Marshintsev AV, Melnikov AV, Meshcheryakov SV, Adayev AR, Lukyanov VI.; Infrascanner TM in the diagnosis of intracranial lesions in children with traumatic brain injuries.; Brain Inj. 2016;30(1):18-22

30. Sharon Shaklai, Relly Peretz Fish, M. Simantov, Z. Groswasser // Prognostic factors in childhood-acquired brain injury // Brain Inj. – 2018. – 32(5). – P.533-539. DOI: 10.1080/02699052.2018.1431843.

31. Shirley I. Stiver, M.D., Ph.D., and Geoffrey T. Manley, M.D., Ph.D.: Prehospital management of traumatic brain injury; Neurosurg Focus 25 (4): E5, 2008

32. Woolf S. H. // Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. // ArchInternMed. 1992 May;152(5):946-52.

33. Kambal M. A. et al. Managing traumatic brain injury in children: When do we need a computed tomography of the head? //Sudanese journal of paediatrics. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С. 89.

34. Pandor, A., Harnan, S., Goodacre, S., Pickering, A., Fitzgerald, P., & Rees, A. (2012). Diagnostic Accuracy of Clinical Characteristics for Identifying CT Abnormality after Minor Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Neurotrauma, 29(5), 707–718. doi:10.1089/neu.2011.1967

35. Saadat S. et al. Determinants of mortality in patients with traumatic brain injury //Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2012. – T. 18. – №. 3. – C. 219-224.

36. Chong, S.-L., Barbier, S., Liu, N., Ong, G. Y.-K., Ng, K. C., & Ong, M. E. H. (2015). Predictors for moderate to severe paediatric head injury derived from a surveillance registry in the emergency department. Injury, 46(7), 1270–1274. doi:10.1016/j.injury.2015.04.002

37. Yanagawa Y. Studying patients of severe traumatic brain injury with severe abdominal injury in Japan //Journal of Emergencies, Trauma and Shock. – 2011. – T. 4. – №. 3. – C. 355.

38. Ho C. H. et al. Impact of grouping complications on mortality in traumatic brain injury: A nationwide population-based study //PloS one. – 2018. – T. 13. – №. 1. – C. e0190683.

39. Stewart T. C., Alharfi I. M., Fraser D. D. The role of serious concomitant injuries in the treatment and outcome of pediatric severe traumatic brain injury //Journal of trauma and acute care surgery. – 2013. – T. 75. – №. 5. – C. 836-842.

40. Kamal H. M. et al. Fall of platelet count in children with traumatic brain injury: is it of value? //Chinese journal of traumatology. – 2011. – T. 14. – №. 6. – C. 336-342.

41. Affonseca C. A. et al. Coagulation disorder in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury //Jornal de pediatria. – 2007. – T. 83. – C. 274-282.

42. Talving, P., Lustenberger, T., Lam, L., Inaba, K., Mohseni, S., Plurad, D., … Demetriades, D. (2011). Coagulopathy After Isolated Severe Traumatic Brain Injury in Children. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 71(5), 1205–1210. doi:10.1097/ta.0b013e31820d151d

43. Rahimi, S., Bidabadi, E., Mashouf, M., Seyed Saadat, S. M., & Rahimi, S. (2013). Prognostic value of arterial blood gas disturb-ances for in-hospital mortality in pediatric patients with severe traumatic brain injury. Acta Neurochirurgica, 156(1), 187–192. doi:10.1007/s00701-013-1929-0

44. Yang, K., Zhao, M., Sun, J., & Nie, X. (2021). Accuracy of PECARN decision rule in minor blunt head trauma in pediatric emergency department: A meta-analysis. International Journal of Clinical Practice. doi:10.1111/ijcp.14586

45. Van Goethem, J. W. M., Maes, M., Özsarlak, Ö., van den Hauwe, L., & Parizel, P. M. (2005). Imaging in spinal trauma. European Radi-ology, 15(3), 582–590. doi:10.1007/s00330-004-2625-5

46. Tasker R. C. Skull x rays, CT scans, and making a decision in head injury //Archives of disease in childhood. – 2005. – T. 90. – №. 8. – C. 774-775

47. Liesegang J., Siggelkow C., Weichert H. C. Computer tomographic and neurologic observations in the acute phase of closed craniocerebral injuries //Neurochirurgia. – 1984. – T. 27. – №. 3. – C. 62-65.

48. Dash M. et al. ECG changes in pediatric patients with severe head injury //Journal of neurosurgical an-esthesiology. – 2003. – T. 15. – №. 3. – C. 270-273.

49. Biyyam D. R. et al. CT Findings of Pediatric Handlebar Injuries //RadioGraphics. – 2020. – T. 40. – №. 3. – C. 815-826.

50. Shang X. L., Zhang Y. Z., Zhang X. L. Diagnoses of bronchus and lung trauma by computed tomography and X-ray examination in 37 cases: a comparative study //Di 1 jun yi da xue xue bao= Academic Journal of the First Medical College of PLA. – 2002. – T. 22. – №. 4. – C. 380-381.

51. Marco, G. G., Diego, S., Giulio, A., & Luca, S. (2005). Screening US and CT for blunt abdominal trauma: A retro-spective study. European Journal of Radiology, 56(1), 97–101. doi:10.1016/j.ejrad.2005.02.001

52. Parri N. et al. Point-of-care ultrasound for the diagnosis of skull fractures in children younger than two years of age //The Journal of pediatrics. – 2018. – T. 196. – C. 230-236. e2.

53. Lindberg D. M. et al. Feasibility and accuracy of fast MRI versus CT for traumatic brain injury in young children //Pediatrics. – 2019. – T. 144. – №. 4.

54. Sheridan D. C. et al. QuickBrain MRI for the detection of acute pediatric traumatic brain injury //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2017. – T. 19. – №. 2. – C. 259-264.

55. Chan M. et al. Cervical spine injuries and collar complications in severely injured paediatric trauma patients //Spinal Cord. – 2013. – T. 51. – №. 5. – C. 360-364.

56. Nathanson M. H. et al. Guidelines for safe transfer of the brain-injured patient: trauma and stroke, 2019: Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Neuro Anaesthesia and Critical Care Society //Anaesthesia. – 2020. – T. 75. – №. 2. – C. 234-246.

57. Luscombe M. D., Williams J. L. Comparison of a long spinal board and vacuum mattress for spinal immobilisa-tion //Emergency medicine journal. – 2003. – T. 20. – №. 5. – C. 476-478.

58. Ketharanathan N. et al. Analgosedation in paediatric severe traumatic brain injury (TBI): practice, pitfalls and possibilities //Child's Nervous System. – 2017. – T. 33. – №. 10. – C. 1703-1710.

59. Bossers, S. M., Schwarte, L. A., Loer, S. A., Twisk, J. W. R., Bo-er, C., & Schober, P. (2015). Experience in Prehospital Endotra-cheal Intubation Significantly Influences Mortality of

Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE, 10(10), e0141034. doi:10.1371/journal.pone.0141034

60. Cote C. J., Hartnick C. J. Pediatric transtracheal and cricothyrotomy airway devices for emergency use: which are appropriate for infants and children? //Pediatric Anesthesia. – 2009. – Т. 19. – С. 66-76

61. Samant IV U. B. et al. Time of hypotension and discharge outcome in children with severe traumatic brain injury //Journal of Neurotrauma. – 2008. – Т. 25. – №. 5. – С. 495-502.

62. Suttipongkaset P. et al. Blood pressure thresholds and mortality in pediatric traumatic brain injury //Pediatrics. – 2018. – Т. 142. – №. 2.

63. Chesnut R. M. et al. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral is-chemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank //Monitoring of cerebral blood flow and metabolism in intensive care. – Springer, Vienna, 1993. – С. 121-125.

64. Tavakkoli F. Review of the role of mannitol in the therapy of children //18th Expert Committee on the selection and use of Essential Medicines. Mannitol review (Children). – 2011. – Т. 16.

65. Kayhanian S. et al. Thresholds for identifying pathological intracranial pressure in paediatric traumatic brain injury //Scientific reports. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 1-7.

66. Kukreti V., Mohseni-Bod H., Drake J. Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury //Journal of pediatric neurosciences. – 2014. – Т. 9. – №. 3. – С. 207.

67. Sahuquillo J., Dennis J. A. Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 12.

68. Lu G. et al. Decompressive craniectomy for patients with traumatic brain injury: a pooled analysis of randomized controlled trials //World neurosurgery. – 2020. – Т. 133. – С. e135-e148.

69. Youngblut J. A. M. et al. Effects of pediatric head trauma for children, parents, and families //Critical care nurs-ing clinics of North America. – 2000. – Т. 12. – №. 2. – С. 227-235.

70. Sariaslan A. et al. Long-term outcomes associated with traumatic brain injury in childhood and adoles-cence: a nationwide Swedish cohort study of a wide range of medical and social outcomes //PLoS medicine. – 2016. – Т. 13. – №. 8. – С. e1002103.

71. Babikian T., Asarnow R. Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature //Neuropsychology. – 2009. – Т. 23. – №. 3. – С. 283.

72. McKinlay A. et al. Long term psychosocial outcomes after mild head injury in early childhood //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2002. – Т. 73. – №. 3. – С. 281-288.

73. Knight, S., Takagi, M., Fisher, E., Anderson, V., Lannin, N. A., Tavender, E., & Scheinberg, A. (2018). A systematic critical appraisal of evidence-based clinical practice guidelines for the rehabilitation of children with moderate or severe acquired brain injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. doi:10.1016/j.apmr.2018.05.031

74. Tepas III J. J. et al. The effect of delay in rehabilitation on outcome of severe traumatic brain injury //Journal of pediatric surgery. – 2009. – Т. 44. – №. 2. – С. 368-372.

75. Reuter-Rice K. et al. The initiation of rehabilitation therapies and observed outcomes in pediatric trau-matic brain injury //Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses. – 2018. – Т. 43. – №. 6. – С. 327.

76. Königs M. et al. Effects of timing and intensity of neurorehabilitation on functional outcome after trau-matic brain injury: a systematic review and meta-analysis //Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2018. – Т. 99. – №. 6. – С. 1149-1159. e1.

77. Wade S. L. et al. Online problem-solving therapy after traumatic brain injury: a randomized controlled trial //Pediatrics. – 2015. – Т. 135. – №. 2. – С. e487-e495.

78. Zhu X. L. et al. Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury (TBI)? A randomized controlled trial //Brain injury. – 2007. – Т. 21. – №. 7. – С. 681-690.

79. Dénes Z. Consequence of secondary complications during the rehabilitation of patients with severe brain injury //Orvosi hetilap. – 2009. – Т. 150. – №. 4. – С. 165-169.

80. Boyer M. G., Edwards P. Outcome 1 to 3 years after severe traumatic brain injury in children and ado-lescents //Injury. – 1991. – Т. 22. – №. 4. – С. 315-320.

81. Keret A. et al. Posttraumatic epilepsy: long-term follow-up of children with mild traumatic brain injury //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2017. – Т. 20. – №. 1. – С. 64-70.

82. Keret A. et al. The clinical characteristics of posttraumatic epilepsy following moderate-to-severe trau-matic brain injury in children //Seizure. – 2018. – Т. 58. – С. 29-34.

83. Chen K. H. et al. Incidence of hydrocephalus in traumatic brain injury: A nationwide population-based cohort study //Medicine. – 2019. – Т. 98. – №. 42.

84. Coster W. J., Haley S., Baryza M. J. Functional performance of young children after traumatic brain injury: a 6-month follow-up study //American Journal of Occupational Therapy. – 1994. – Т. 48. – №. 3. – С. 211-218.

85. Aguilar J. M. et al. Long term effects of early childhood traumatic brain injury on narrative discourse gist and psychosocial functioning //Disability and rehabilitation. – 2020. – Т. 42. – №. 17. – С. 2383-2392.

86. Arunkumar S. et al. Is intracranial pressure monitoring useful in children with severe traumatic brain injury? //Neurology India. – 2016. – Т. 64. – №. 5. – С. 958.

87. Alali A. S. et al. Intracranial pressure monitoring among children with severe traumatic brain injury //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2015. – Т. 16. – №. 5. – С. 523-532.

88. Velle F. et al. Temporal effects of barbiturate coma on intracranial pressure and compensatory reserve in children with traumatic brain injury //Acta Neurochirurgica. – 2021. – Т. 163. – №. 2. – С. 489-498.

89. Adelson P. D. et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 12. Use of hyperventilation in the acute management of severe pediatric traumatic brain injury //Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. – 2003. – Т. 4. – №. 3 Suppl. – С. S45-8.

90. Agbeko R. S. et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure responses to head elevation changes in pediatric traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. e39-e47.

91. Lang S. S. et al. Head of bed elevation in pediatric patients with severe traumatic brain injury //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 465-475.

92. Malakouti A. et al. Nutrition support and deficiencies in children with severe traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. e18-e24.

93. Mtaweh H. et al. Energy expenditure in children after severe traumatic brain injury //Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 242.

94. Heschl S. et al. Efficacy of pre-hospital rapid sequence intubation in paediatric traumatic brain injury: a 9-year observational study //Injury. – 2018. – Т. 49. – №. 5. – С. 916-920.

95. Thakker J. C. et al. Survival and functional outcome of children requiring endotracheal intubation during therapy for severe traumatic brain injury //Critical care medicine. – 1997. – Т. 25. – №. 8. – С. 1396-1401.

96. Sheehan B. M. et al. Early tracheostomy for severe pediatric traumatic brain injury is associated with reduced intensive care unit length of stay and total ventilator days //Journal of Intensive Care Medicine. – 2020. – Т. 35. – №. 11. – С. 1346-1351.

97. Balakrishnan B. et al. Enteral nutrition initiation in children admitted to pediatric intensive care units after traumatic brain injury //Neurocritical Care. – 2019. – Т. 30. – №. 1. – С. 193-200.
98. Chowdhury et al Nutrition in Pediatric Traumatic Brain Injury Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care Vol. 11 No. 3/2024
99. Wallinga M.M., Newkirk M., Gardner M.T. et al. Variation in metabolic demand following severe pediatric traumatic brain injury: A case review // Nutr. Clin. Pract. — 2023. — P. 1–8.
100. Tan M., Zhu J. C., Yin H. H. Enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: reasons for intolerance and medical management //British journal of neurosurgery. – 2011. – Т. 25. – №. 1. – С. 2-8.
101. Morgan A. et al. Incidence, characteristics, and predictive factors for dysphagia after pediatric traumatic brain injury //The Journal of head trauma rehabilitation. – 2003. – Т. 18. – №. 3. – С. 239-251.
102. Hendricks K. M. et al. Malnutrition in hospitalized pediatric patients: current prevalence //Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 1995. – Т. 149. – №. 10. – С. 1118-1122.
103. Hardy C. M. et al. Pitfalls in predicting resting energy requirements in critically ill children: a comparison of predictive methods to indirect calorimetry //Nutrition in clinical practice. – 2002. – Т. 17. – №. 3. – С. 182-189.
104. Arango J. I. et al. Posttraumatic seizures in children with severe traumatic brain injury //Child's nervous system. – 2012. – Т. 28. – №. 11. – С. 1925-1929.
105. Kim W. H. et al. Is routine repeated head CT necessary for all pediatric traumatic brain injury? //Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2015. – Т. 58. – №. 2. – С. 125.
106.Scott Erickson and Elizabeth Y. Killien and Mark S. Wainwright and Brianna Mills and Monica S. Vavilala.Mean Arterial Pressure and Discharge Outcomes in Severe Pediatric Traumatic Brain Injury// journalNeurocritical Care, 2020, v34, p.1017-1025},
107/ Brown J. B. et al. The value of the injury severity score in pediatric trauma: time for a new definition of severe injury? //The journal of trauma and acute care surgery. – 2017. – Т. 82. – №. 6. – С. 995.
108 da Silva P. S. L., Reis M. E., Aguiar V. E. Value of repeat cranial computed tomography in pediatric patients sustaining moderate to severe traumatic brain injury //Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2008. – Т. 65. – №. 6. – С. 1293-1297.
109. Aziz H. et al. Mild and moderate pediatric traumatic brain injury: replace routine repeat head computed tomography with neurologic examination //Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Т. 75. – №. 4. – С. 550-554.

110. Madikians A., Giza C. C. Treatment of traumatic brain injury in pediatrics //Current treatment options in neurology. – 2009. – Т. 11. – №. 6. – С. 393-404.

111. Swaminathan A., Levy P., Legome E. Evaluation and management of moderate to severe pediatric head trauma //The Journal of emergency medicine. – 2009. – Т. 37. – №. 1. – С. 63-68.

112. Lewis P. M. et al. Cerebrovascular pressure reactivity in children with traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2015. – Т. 16. – №. 8. – С. 739-749.

113. Friess S. H., Kilbaugh T. J., Huh J. W. Advanced neuromonitoring and imaging in pediatric traumatic brain injury //Critical care research and practice. – 2012. – Т. 2012.

114. Agbeko R. S. et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure responses to head elevation changes in pediatric traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. e39-e47.

115. Coley B. D. et al. Focused abdominal sonography for trauma (FAST) in children with blunt abdominal trauma //Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2000. – Т. 48. – №. 5. – С. 902-906.

116. Alderson P., Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials //Bmj. – 1997. – Т. 314. – №. 7098. – С. 1855.

117.Jamal A, Sankhyan N, Jayashree M, Singhi S, Singhi P. Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in prediction of pediatric coma. World J Emerg Med. 2017;8(1):55-60. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.010. PMID: 28123622; PMCID: PMC5263038.

118. Treatment of traumatic brain injury in pediatrics //Current treatment options in neurology. – 2009. – Т. 11. – №. 6. – С. 393-404.

119. Lui Austin , Kumar Kevin K. , Grant Gerald A.Management of Severe Traumatic Brain Injury in Pediatric Patients//OURNAL=Frontiers in Toxicology,V4, 2022, https://www.frontiersin.org/journals/toxicology/articles/10.3389/ftox.2022.910972

120. Swaminathan A., Levy P., Legome E. Evaluation and management of moderate to severe pediatric head trauma //The Journal of emergency medicine. – 2009. – Т. 37. – №. 1. – С. 63-68.

121. Kinoshita, K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *j intensive care* **4,** 29 (2016). https://doi.org/10.1186/s40560-016-0138-3

122. Lewis P. M. et al. Cerebrovascular pressure reactivity in children with traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2015. – Т. 16. – №. 8. – С. 739-749.

123. Velle F. et al. Temporal effects of barbiturate coma on intracranial pressure and compensatory reserve in children with traumatic brain injury //Acta Neurochirurgica. – 2021. – Т. 163. – №. 2. – С. 489-498.

124. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit 1 GC Khilnani, 2 Kapil Zirpe, 3 Vijay Hadda, 4 Yatin Mehta, 5 Karan Madan, 6 Atul Kulkarni, 7 Anant Mohan, 8 Subhal Dixit, 9 Randeep Guleria, 10Pradeep Bhattacharya, *For the Expert Committee to formulate National Guidelines for Antibiotic Prescription in ICU

125. Alexandropoulos, P., Georgiou, S., Chantziara, V. *et al.* Интратекальное введение колистина, ванкомицина и амикацина при инфекциях центральной нервной системы у нейрохирургических пациентов ОИТ. *Crit Care* **19,** P122 (2015). https://doi.org/10.1186/cc14202

126. Malakouti A. et al. Nutrition support and deficiencies in children with severe traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. e18-e24.

127. Badjatia N., Vespa P. Monitoring nutrition and glucose in acute brain injury //Neurocritical care. – 2014. – Т. 21. – №. 2. – С. 159-167.

128. Balakrishnan B. et al. Enteral nutrition initiation in children admitted to pediatric intensive care units after traumatic brain injury //Neurocritical Care. – 2019. – Т. 30. – №. 1. – С. 193-200.

129. Tan M., Zhu J. C., Yin H. H. Enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: reasons for intolerance and medical management //British journal of neurosurgery. – 2011. – Т. 25. – №. 1. – С. 2-8.

130. Morgan A. et al. Incidence, characteristics, and predictive factors for dysphagia after pediatric traumatic brain injury //The Journal of head trauma rehabilitation. – 2003. – Т. 18. – №. 3. – С. 239-251.

131. Lang S. S. et al. Head of bed elevation in pediatric patients with severe traumatic brain injury //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 465-475.

132. Malakouti A. et al. Nutrition support and deficiencies in children with severe traumatic brain injury //Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. e18-e24.

133. Mtaweh H. et al. Energy expenditure in children after severe traumatic brain injury //Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 242.

134. Heschl S. et al. Efficacy of pre-hospital rapid sequence intubation in paediatric traumatic brain injury: a 9-year observational study //Injury. – 2018. – Т. 49. – №. 5. – С. 916-920.

135. Thakker J. C. et al. Survival and functional outcome of children requiring endotracheal intubation during therapy for severe traumatic brain injury //Critical care medicine. – 1997. – Т. 25. – №. 8. – С. 1396-1401.

136. Sheehan B. M. et al. Early tracheostomy for severe pediatric traumatic brain injury is associated with reduced intensive care unit length of stay and total ventilator days //Journal of Intensive Care Medicine. – 2020. – Т. 35. – №. 11. – С. 1346-1351.
137. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery / W. Dale [et al.] // Am. J. Health-Syst. Pharm. 2013. Vol. 70. P. 195–283. [http://www.idsociety.org/ uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/2013%20Surgical% 20Prophylaxis%20ASHP,%20IDSA,%20SHEA,%20SIS(1)
138. Balakrishnan B. et al. Enteral nutrition initiation in children admitted to pediatric intensive care units after traumatic brain injury //Neurocritical Care. – 2019. – Т. 30. – №. 1. – С. 193-200.
139. Sumit Roy Chowdhury, Sumit-Sahu Priyanka, Bindra Ashish. Management_in_Pediatric_Traumatic_Brain_Injury_An_Exploration_of_Knowledge_Gaps_and _Challenges. //Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care, VL - 11,2024/12/05,DO - 10.1055/s-0044-1795103
140. Hardy C. M. et al. Pitfalls in predicting resting energy requirements in critically ill children: a comparison of predictive methods to indirect calorimetry //Nutrition in clinical practice. – 2002. – Т. 17. – №. 3. – С. 182-189.
141. BrownJ. B. etal. The value of the injury severity score in pediatric trauma: time for a new definition of severe injury? //The journal of trauma and acute care surgery. – 2017. – Т. 82. – №. 6. – С. 995.
142. Mrkobrada S., Gnanakumar V. The correlation of dystonia severity and serum transaminases in a child with a brain injury //Pediatric neurology. – 2014. – Т. 51. – №. 4. – С. 573-575.
143. Farhat A. et al. Routine neuroimaging: understanding brain injury in pediatric extracorporeal membrane oxygenation //Critical care medicine. – 2021. – Т. 50. – №. 3. – С. 480-490.
144. Quayle K. S. et al. Diagnostic testing for acute head injury in children: when are head computed tomogra-phy and skull radiographs indicated? //Pediatrics. – 1997. – Т. 99. – №. 5. – С. e11-e11.
145. Jakob H. et al. Pediatric polytrauma management //European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2010. – Т. 36. – №. 4. – С. 325-338.
146. Крылов В.В. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. Под общей редакцией КрыловаВ.В., Талыпова А.Э., Левченко О.В. Москва, 2019. 647с.
147. Zeiler F. A. et al. Cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury:a scoping systematic review //Frontiers in neurology. – 2017. – Т. 8. – С. 331.

148. Заваденко Н. Н. и др. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 1. – С. 110-117.
149. Figaji A. A., Fieggen A. G., Peter J. C. Early decompressive craniotomy in children with severe traumatic brain injury //Child's Nervous System. – 2003. – Т. 19. – №. 9. – С. 666-673.
150. Lovett ME, O'Brien NF, Leonard JR. Children With Severe Traumatic Brain Injury, Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure, What Does it Mean? A Review of the Literature. Pediatr Neurol. 2019 May; 94: 3-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.003. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30765136.
151. Welch T. P. et al. Fentanyl and midazolam are ineffective in reducing episodic intracranial hypertension in severe pediatric traumatic brain injury //Critical care medicine. – 2016. – Т. 44. – №. 4. – С. 809.
152. Bao Y, Qiu B, Zeng H, Mo Y, Zhang N, Qi S. [Combined intravenous and intrathecal vancomycin in treatment of patients with intracranial infections after craniotomy]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2016 Feb;28(2):169-72. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.016. PMID: 26911951.
153. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2:81.
154. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric Glasgow coma scale in children with blunt head trauma. Acad Emerg Med 2005; 12:814.
155. Drew R. J. et al. Antimicrobial treatment options for neurosurgical ventricular shunt infections in children from 1993 to 2012: a systematic review //Child's Nervous System. – 2014. – Т. 30. – №. 5. – С. 841-850.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Семенова Жанна Борисовна,** д.м.н, руководитель отделения нейрохирургии и нейротравмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы, профессор кафедры детской нейрохирургии РМАНПО, главный внештатный специалист детский нейрохирург ДЗ г. Москвы и ЦФО Минздрава России
2. **Мельников Андрей Викторович,** к.м.н, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии и нейротравмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г Москвы

3. **Мещеряков Семен Владимирович,** к.м.н, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии и нейротравмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г Москвы

4. **Ахадов Толибджон Абдуллаевич,** д.м.н., профессор, руководитель отделения лучевой диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г Москвы, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ.

5. **Саввина Ирина Александровна,** д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения анестезиологии и реанимации нейрохирургического профиля № 12 ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" МЗ РФ

6. **Лекманов Андрей Устинович, д.м.н.**, профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

7. Валиуллина Светлана Альбертовная, д.м.н., профессор, заместитель директора НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г Москвы, руководитель отделения восстановительного лечения, главный внештатный специалист детский реабилитолог ДЗ г Москвы.

8. **Понина Ирина Втальевна,** педиатр отдела реабилитации. НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г Москвы

9. Горелышев Сергей Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий отделением детской нейрохирургии ФГАУ «ННПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, главный внештатный детский специалист нейрохирург Минздрава России

10. Хачатрян Вильям Арамович, д.м.н., профессор, руководитель отделения нейрохирургии детского возраста ФГБУ «СЗ НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Не рандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировали.

Порядок обновления клинических рекомендаций каждые 3 года.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нейрохирургия"».
2. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 927н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком».
3. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. № 388н «об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 "Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295; 2004, № 8, ст. 663; № 47, ст. 4666; 2005, № 39, ст. 3953)
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 25 сентября 2020 г., регистрационный N 60039).
6. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 3 сентября 2018 г. N 572н "Об утверждении профессионального стандарта "Специалист по медицинской реабилитации" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 17 сентября 2018 г., регистрационный N 52162).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм обследования пострадавших детей с легкой и среднетяжелой ЧМТ в условиях приемного отделения.

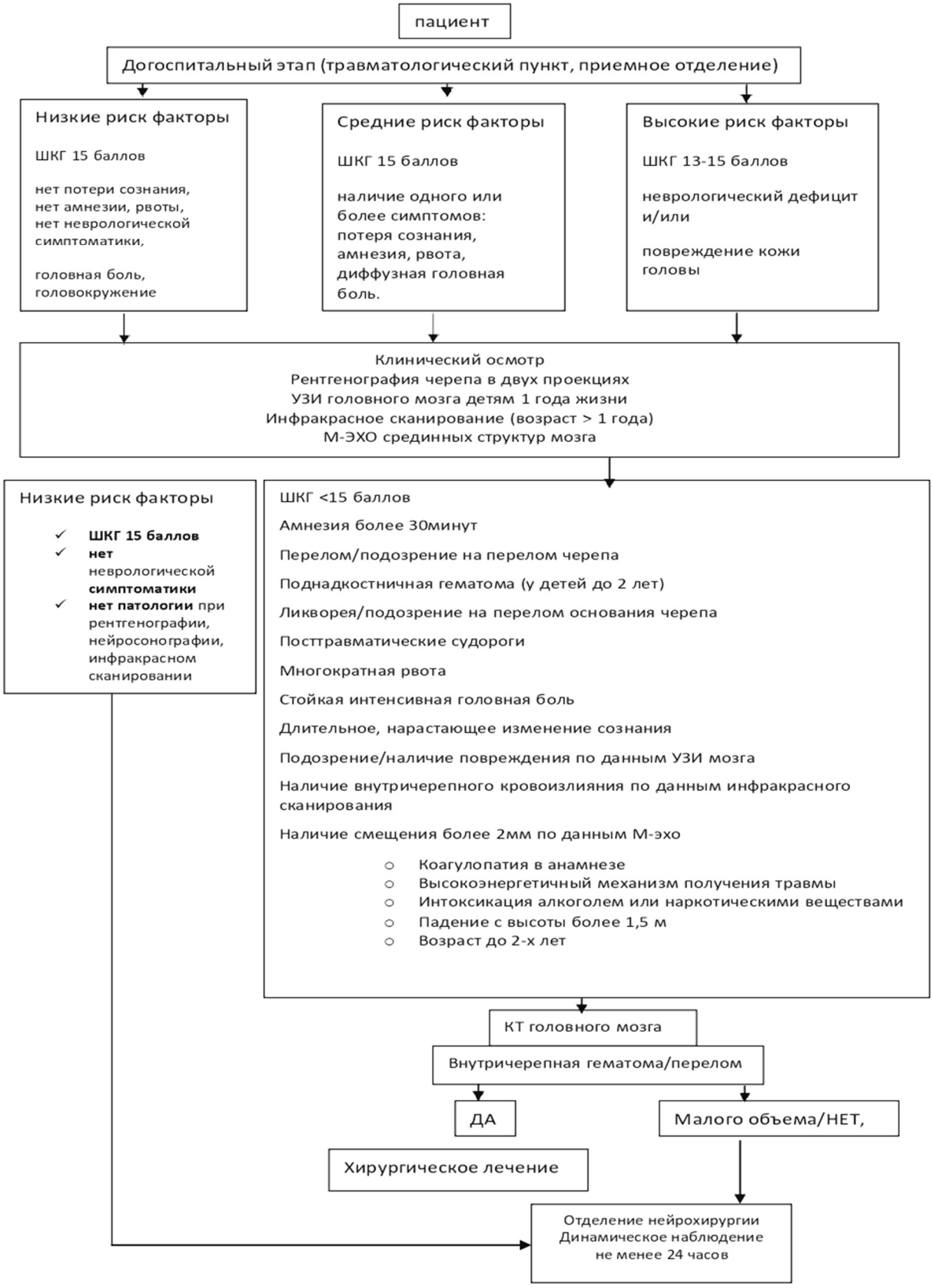


Таблица 3. Протокол проведения МРТ при ЧМТ для томографа 1,5 Т.

Порядок последовательности	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
	Т2ВИ (АХ Т2)	**2D FLAIR (АХ FLAIR)**	**2D FLAIR (SG FLAIR)**	**3D SWI (AX FSBB)**	**3D T1 (COR 3D T1 MPR)**	**DWI (DWI b=1000)**	**MRA 3D TOF (3D TOF)**	**MRV 3D PC (3D PCMRA)**
Последовательность	T2 FSE	T2 FSE IR	T2 FSE IR	3D T1 FFE	T1 FFE TFE	SE EPI	3D T1 FFE	3D T1 FFE
Ориентация среза	аксиал	аксиал	сагиттал	аксиал	коронал	аксиал	аксиал	аксиал
TR (мс)	5350	8000	7000	50	14	6100	32	37
TE (мс)	105	105	105	40	5,5	100	6,8	16
TI (мс)	нет	2200	2100	нет	нет	нет	нет	нет
Поле обзора (FOV, мм)	240x240	250x250	250x250	220x220	200x200	240x240	210x210	250x250
Размер матрицы (matrix size)	256x256	192x320	192x320	320x320	256	192x160	192x256	192x256
Размер вокселя (voxel size)	0.94x0.94x4.5	1.3x0,78x4,5	1,3x0,78x4,5	0.69x0.69x4	0,78x0,78x1,3	1,3x1,5x5,0	1,1x0.82x1.2	1,3x0,98x4,0
Количество усреднений	1	1	1	1	2	3	1	1
Направление фазового кодирования	RL	RL	AP	RL	RL	AP	RL	AP
Наличие сатураторационного блока	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Толщина среза\зазор (мм)	4,5\0,5	4,5\0,5	4,5\0,5	4,0\0	1,3	5,0\1,2	1,2\0	4,0\0
Количество срезов	25	25	31	30	128	20	96	40
Количество направлений диффузионного тензора	нет	нет	нет	нет	нет	3	нет	нет

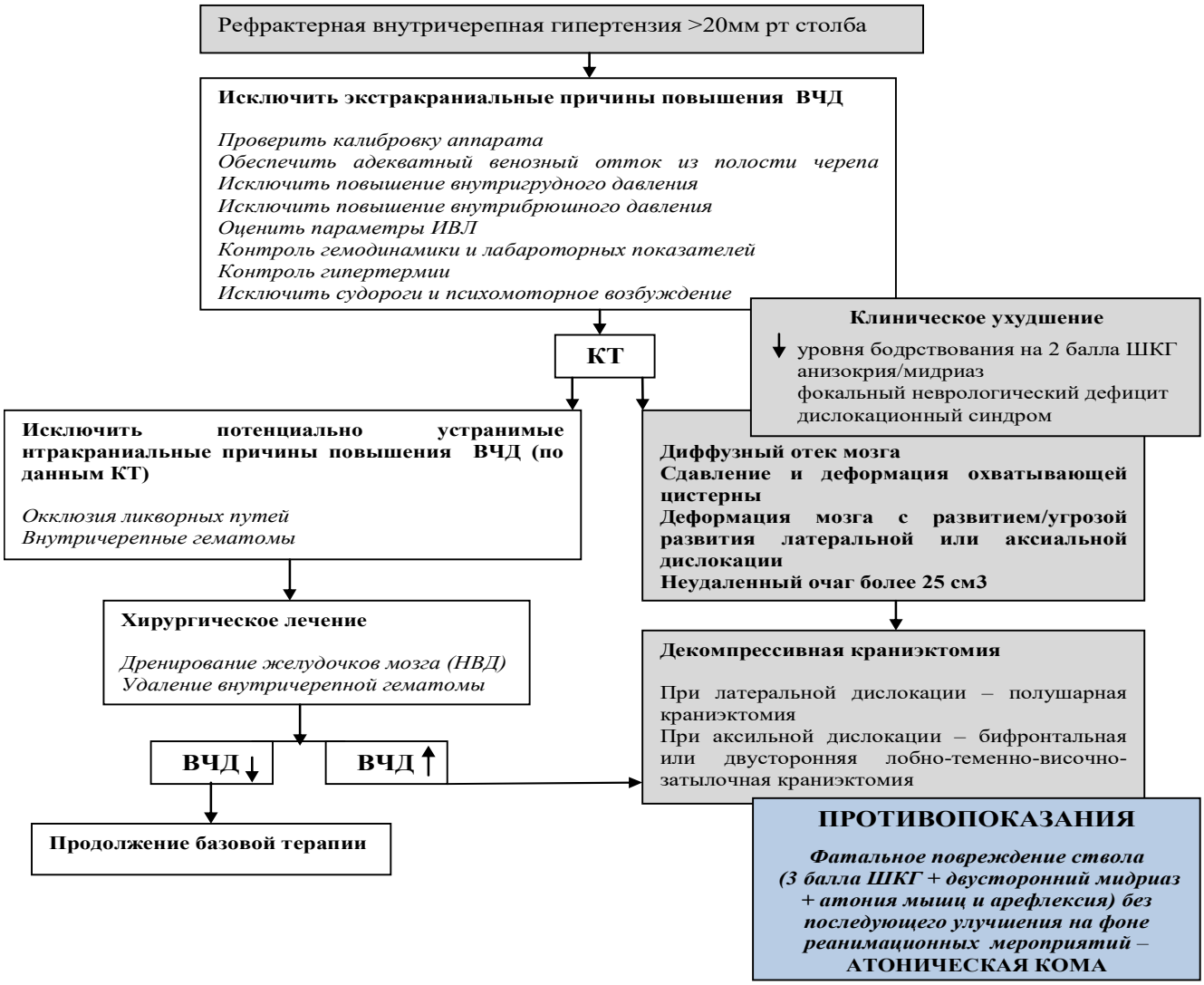
Примечания к таблице 3

- Соблюдайте порядок импульсных последовательностей.
- Последовательности 2DFLAIR, 2DT2 выполняются с прямоугольным полем обзора.
- Фильтры нормализации при предварительном сканировании и коррекции искажений отключены во всех последовательностях.

Таблица 4

Протокол проведения МРТ при ЧМТ для томографа 3,0 Т.

Приложение 16. Алгоритм принятия решения и выполнения декомпрессивной краниэктомии



Примечания к таблице 4:

- Соблюдайте порядок импульсных последовательностей.
- Последовательности 2DFLAIR, 2DT2 выполняются с прямоугольным полем обзора.
- Фильтры нормализации при предварительном сканировании и коррекции искажений отключены во всех последовательностях.

Таблица 5.

Алгоритм базовой и ВЧД ориентированной терапии детей с ТЧМТ

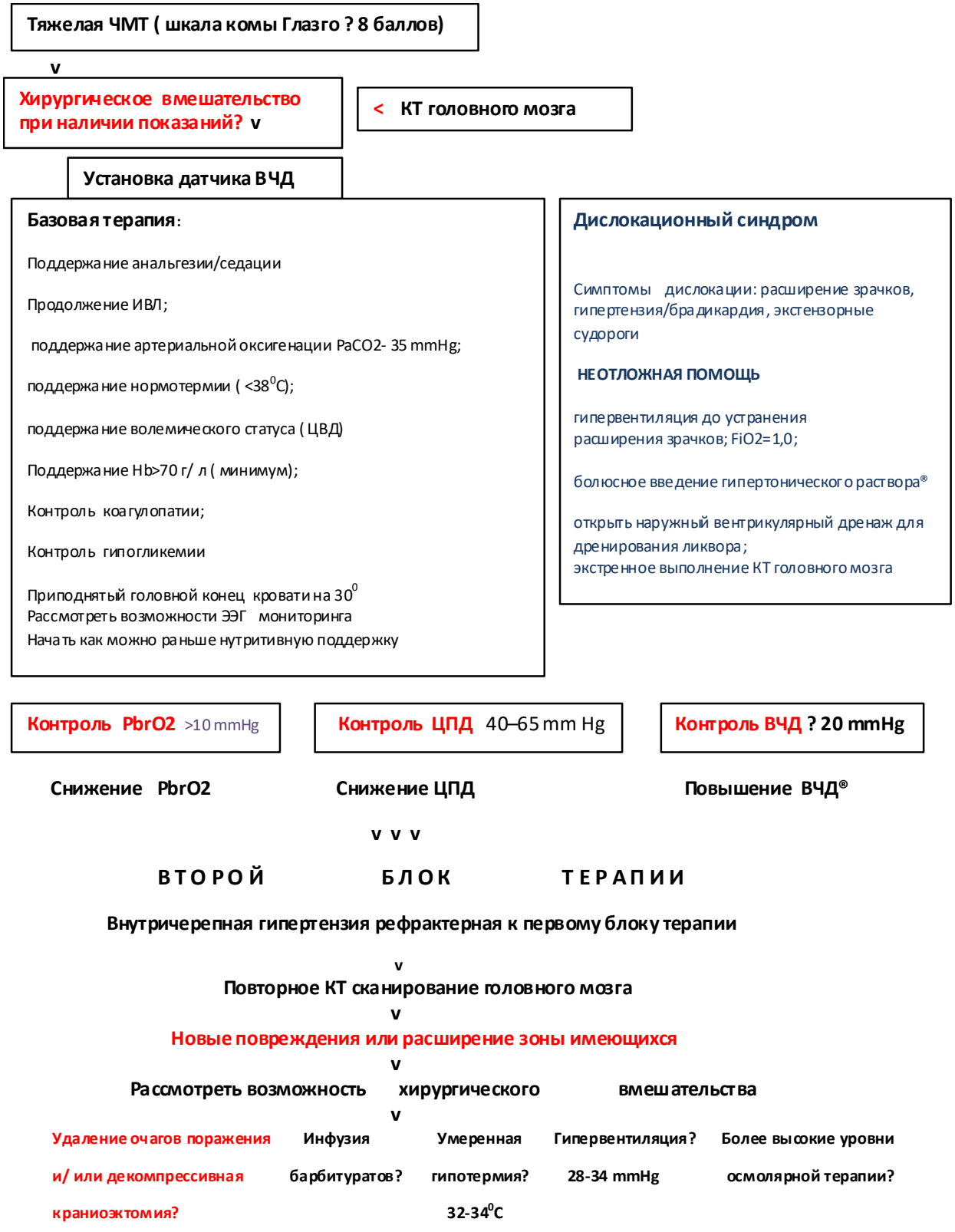
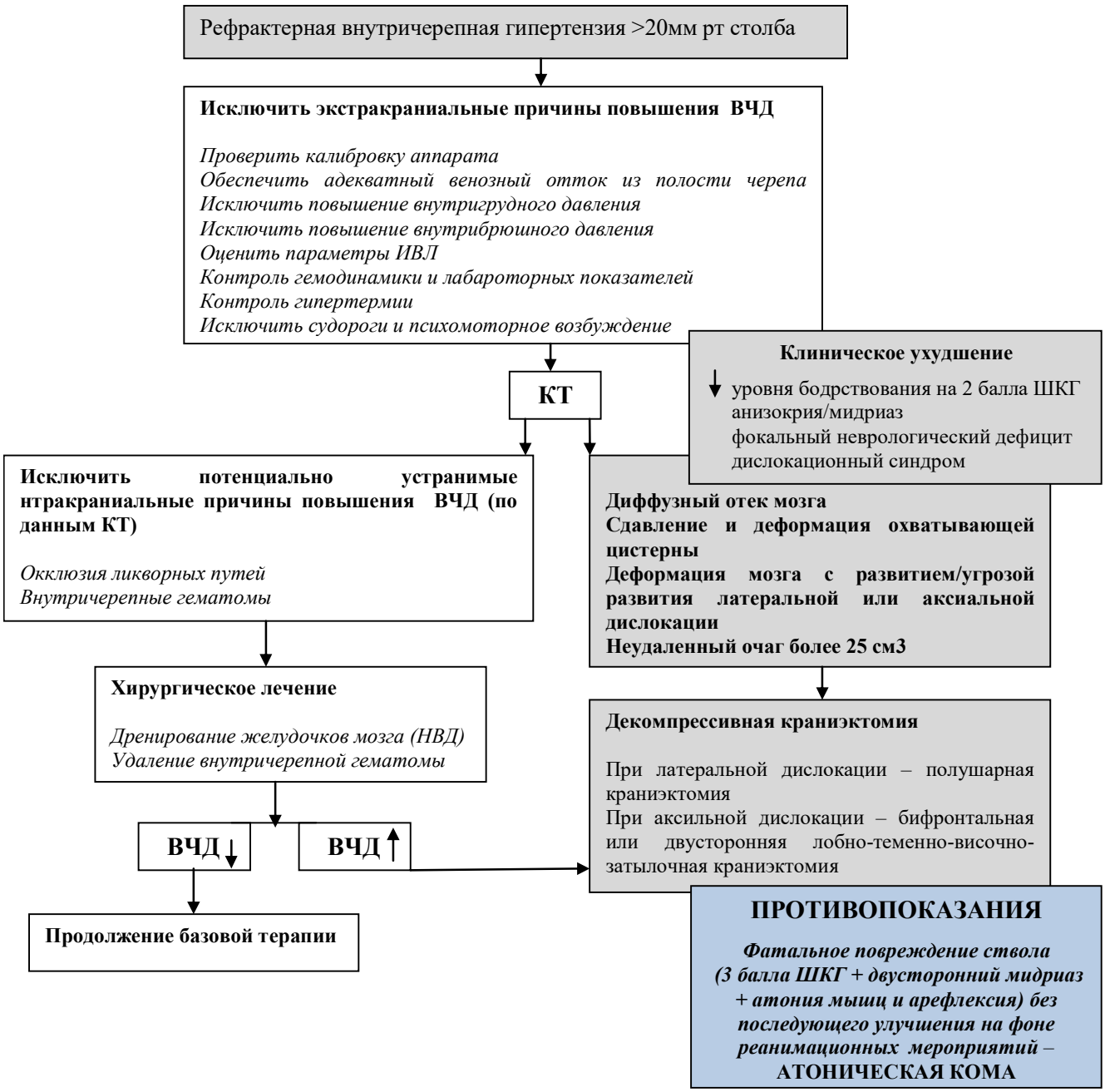


Таблица 6.

Алгоритм принятия решения и выполнения декомпрессивной краниэктомии



Приложение В. Информация для пациента.

Следует различать осложнения и последствия ЧМТ. К осложнениям ЧМТ относятся патологические, прежде всего гнойно-воспалительные процессы. Развитие осложнений у пациентов с черепно-мозговой травмой могут стать причиной летального исхода, глубокой инвалидизации с увеличением срока лечения, необходимости повторной госпитализации в стационар. Различного рода осложнения возникают у 5-10% пациентов с детского возраста ЧМТ. Знание этих осложнений и применяемые профилактические и лечебные меры позволяют улучшить прогноз и исход травматической болезни мозга. Для контроля осложнений необходимо находиться под наблюдением врача до полной стабилизации состояния пациента.

Последствия ЧМТ непосредственно связаны с самой травмой и гибелью нейронов в момент получения травмы. Тяжесть последствий напрямую зависит от тяжести травмы. Это эволюционно предопределенный и генетически закрепленный комплекс процессов в ответ на повреждение головного мозга и его покровов. К последствиям также относятся стойкие нарушения анатомической целости головного мозга, его оболочек и костей свода и основания черепа, возникшие вследствие черепно-мозговой травмы. В ряде случаев последствия черепно-мозговой травмы предполагают только хирургическое лечение. Своевременно выполненное хирургическое вмешательство позволяет оптимизировать прогноз и исход травмы.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала комы Глазго

Название на русском языке: Шкала комы Глазго

Оригинальное название (если есть): Glasgowcomascale

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Buyukcam F. et al. Predicting the outcome in children with head trauma: comparison of FOUR score and Glasgow Coma Scale //Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery. – 2012. – Т. 18. – №. 6.

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки уровня бодрствования

Содержание (шаблон):

Открывание глаз	**Речевая реакция**	**Двигательная реакция**
1- нет	1 - нет	1 - нет

2 - на боль	2 - стоны или вздохи, речи нет	2 - разгибание на боль
3 - на звук	3 - раздельные слова	3 - сгибание на боль
4 - спонтанное	4 - фразовая речь	4 - отдергивание на боль
	5 - развернутая речь	5 - локализация боли
		6 - выполнение инструкций

Ключ (интерпретация):

Баллы суммируются. Возможный результат от 3 до 15.

15 баллов – ясное сознание

13–14 баллов – умеренное оглушение

11–12 баллов – глубокое оглушение

9–10 баллов – сопор

7–8 баллов – умеренная кома

4–6 балла – глубокая кома

3 балла – терминальная кома

Приложение Г2. Педиатрическая шкала комы Глазго

Название на русском языке: Педиатрическая шкала комы Глазго **(для детей младше 4-х лет)**

Оригинальное название (если есть):

Источник

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974,

Morray JP et al: Coma scale for use in brain-injured children. CriticalCareMedicine 12:1018, 1984. doi: 10.1097/00003246-198412000-00002 [152, 153]

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки уровня бодрствования

Содержание (шаблон):

Открывание глаз	**Речевая реакция**	**Двигательная реакция**
1- нет	1 – отсутствует	1 - отсутствует
2 - на боль	2 - не успокаивается при плаче, беспокоен	2 - патологическое разгибание на боль
3 - на звук	3 - при плаче успокаивается, но ненадолго, стонет	3 – патологическое сгибание на боль
4 - спонтанное	4 - ребёнка при плаче можно успокоить, интерактивность неполноценная	4 - отдергивание на боль

	5 - ребёнок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен	5 - локализация боли
		6 - выполнение инструкций

Ключ (интерпретация):

Баллы суммируются. Возможный результат от 3 до 15.

15 баллов – ясное сознание

13–14 баллов – умеренное оглушение

11–12 баллов – глубокое оглушение

9 –10 баллов – сопор

7 – 8 баллов – умеренная кома

4 – 6 балла – глубокая кома

3 балла – терминальная кома

Приложение Г3. КТ шкала Marshall

Название на русском языке:

Оригинальноеназвание (еслиесть): Marshall computed tomographic classification

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Marshall L. F. et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography //J neurotrauma. – 1992. – Т. 9. – №. Suppl 1. – С. S287-S292.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценить тяжесть травмы и определить тактику лечения.

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация):

I	Нет видимой патологии
II	Диффузное повреждение (прослеживаются цистерны, смещение срединных структур 0-5мм и/или небольшой (<25см3) высокой или гетерогенной интенсивности очаг)
III	Диффузное повреждение и отек
IV	Диффузное повреждение и смещение
V	Эвакуированное объемное повреждение
VI	Не эвакуированное объемное повреждение >25см3

Приложение Г4. Бальная прогностическая КТ шкала

Название на русском языке: Бальная прогностическая КТ шкала

Оригинальное название (если есть): RotterdamCTscore

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury

with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Neurosurgery. 57 (6): 1173-82; discussion 1173-82.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести повреждения и прогноз

Содержание (шаблон):

Базальные цистерны: 0 – не сдавлены, 1 – сдавлены, 2 – отсутствуют

Смещение срединных структур: 0 – нет или ≤ 5mm, 1 - > 5mm

Эпидуральная гематома ≥ 25 мл: 0 – есть, 1- нет

ВЖК или САК: 0 – нет, 1 - есть

Ключ (интерпретация):

Инструкция: после подсчета к сумме добавить еще 1 балл. Летальность через 6 месяцев после травмы

- 1 балл: 0%
- 2 балла: 7%
- 3 балла: 16%
- 4 балла: 26%
- 5 баллов: 53%
- 6 баллов: 61%

Приложение Г5. Классификация повреждений ствола R. Firsching

Название на русском языке: Классификация повреждений ствола R. Firsching

Оригинальноеназвание (еслиесть): Classification of Severe Head Injury Based on Magnetic Resonance Imaging

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Firsching R. et al. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging //Acta neurochirurgica. – 2001. – Т. 143. – №. 3. – С. 263-271.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести повреждения, прогноз

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Уровень повреждения	**Градация**
Только супратенториальные повреждения	Grade I
Односторонние повреждения ствола мозга на любом уровне ± супратенториальные повреждения	Grade II

Двухсторонние повреждения среднего мозга ± супратенториальные повреждения	Grade III
Двухсторонние повреждения моста ± повреждения предыдущих групп	Grade IV

Приложение Г6. Шкала исходов Глазго

Название на русском языке: Шкала исходов Глазго

Оригинальное название (если есть): Glasgow Outcome Scale

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Crouchman M. et al. A practical outcome scale for paediatric head injury //Archives of disease in childhood. – 2001. – Т. 84. – №. 2. – С. 120-124.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка исходов пациента

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Исход	**Градация**
Смерть	1
Стойкое вегетативное состояние. Пациент не проявляет никаких корковых функций.	2
Тяжелая инвалидизация В повседневной жизнедеятельности пациент зависит от окружающих в связи с умственными или физическими нарушениями или их сочетанием.	3
Умеренная инвалидизация Пациент независим в повседневной жизни. Инвалидизация включает различные степени афазии, гемипареза или атаксии, равно как и нарушения интеллекта и памяти или личностные изменения.	4
Хорошее восстановление Восстановление нормальной деятельности, даже несмотря на возможное наличие минимального неврологического или психологического дефицита.	5

Пояснения: оценка выполняется через 6 месяцев после травмы

Приложение Г7. Расширенная шкала исходов Глазго

Название на русском языке: Расширенная шкала исходов Глазго

Оригинальное название (если есть): Glasgow Outcome Scale–Extended

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Beers S. R. et al. Validity of a pediatric version of the Glasgow Outcome Scale–Extended //Journal of neurotrauma. – 2012. – Т. 29. – №. 6. – С. 1126-1139.

Тип: шкала оценки

Назначение: ценка состояния

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация) :

Расширенная ШИГ	Градация
Смерть в первые сутки	1
Смерть в течение месяца	2
Вегетативное состояние	3
Тяжелая нейромышечная несостоятельность	4
Тяжелая познавательная несостоятельность	5
Умеренная несостоятельность	6
Легкая несостоятельность	7
Хорошее восстановление	8
Полное восстановление	9

Пояснение: оценка выполняется в течение 1месяца после травмы

Приложение Г8. Шкала комы FOUR (Full Outline of Un Responsiveness)

Название на русском языке: Шкала комы FOUR

Оригинальноеназвание (еслиесть): FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Buyukcam F. et al. Predicting the outcome in children with head trauma: comparison of FOUR score and Glasgow Coma Scale //Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery. – 2012. – Т. 18. – №. 6.

Тип: шкала оценки

Назначение: детализирует неврологический статус, распознает синдром запертого человека, дает оценку рефлексам ствола мозга, дает оценку дыхательному паттерну, выявляет различные стадии дислокации (вклинения) мозга. Шкала комы FOUR предоставляет дополнительную информацию о прогнозе у больных с низким баллом по шкале комы Глазго

Содержание (шаблон): Шкала комы FOUR включает 4 параметра с максимальной оценкой «4» по каждому из них: глазные реакции (открывание глаз и слежение), двигательные реакции (ответ на боль и выполнение простых команд), стволовые рефлексы (зрачковый, роговичный и кашлевой) и дыхательные паттерны (ритм дыхания и дыхательные попытки у пациентов на аппарате ИВЛ).

1. Глазные реакции (E)

Глаза открыты, слежение и мигание по команде **4** балла

Глаза открыты, но нет слежения **3** балла

Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет **2** балла

Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет **1** балл

Глаза остаются закрытыми в ответ на боль **0** баллов

2. **Двигательные реакции (M)**

Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира) **4** балла

Локализует боль **3** балла

Сгибательный ответ на боль **2** балла

Разгибательная поза на боль **1** балл

Нет ответа на боль или генерализованный миоклонический эпистатус **0** баллов

3. Стволовые рефлексы (B)

Зрачковый и корнеальный рефлексы сохранены **4** балла

Один зрачок расширен и не реагирует на свет **3** балла

Зрачковый или роговичный рефлексы отсутствуют **2** балла

Зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют **1** балл

Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы **0** баллов4.

Дыхательный паттерн (R)

Не интубирован, регулярное дыхание **4** балла

Не интубирован, дыхание Чейн–Стокса **3** балла

Не интубирован, нерегулярное дыхание **2** балла

Сопротивляется аппарату ИВЛ **1** балл

Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ **0** баллов

Ключ (интерпретация):

Максимальное число баллов по шкале FOUR - 16, минимальное - 0.

16 - Ясное сознание

15 - Умеренное оглушение

13-14 - Глубокое оглушение

9-12 - Сопор

7-8 - Кома I

1-6 - Кома II

0 - Кома III

Пояснение: шкала комы FOUR разработана в Майо Клиник и представлена Э. Ф. Виждиксом и коллегами в 2005 году. Многочисленные исследования подтвердили валидность этой шкалы в условиях отделения нейрореанимации.

Приложение Г9. Шкала классификации сочетанной травмы ISS

Название на русском языке: Шкала классификации сочетанной травмы ISS

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Brown J. B. et al. The value of the injury severity score in pediatric trauma: time for a new definition of severe injury? //The journal of trauma and acute care surgery. – 2017. – Т. 82. – №. 6. – С. 995.

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: 0ценка тяжести повреждений

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

(перевод баллов **AIS**в баллы **ISS)**

Легкая (незначительная) **<=8**

Средняя степень **9-15**

Тяжелая степень **16-24**

Критическая > =**25**

Клинические рекомендации

Геморрагический инсульт

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I60, I61, I62, Q28.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нейрохирургов России
- Ассоциация эндоваскулярных нейрохирургов имени академика Ф.А. Сербиненко
- Всероссийское общество неврологов
- Федерация анестезиологов и реаниматологов
- Национальное общество нейрорадиологов
- Союз реабилитологов России

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12
1.6.1 Клинические проявления гипертензионной внутримозговой гематомы 12
1.6.2 Клинические проявления субарахноидального кровоизлияния 15
1.6.3 Клинические проявления разрыва АВМ 15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 16
2.1 Жалобы и анамнез 17
2.2 Физикальное обследование 18
2.3 Лабораторные диагностические исследования 19
2.4 Инструментальные диагностические исследования 21
2.5 Иные диагностические исследования 24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 26
3.1 Лечение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой 26
3.1.1. Интенсивная терапия пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой 26
3.1.2. Хирургическое лечение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой 37
3.1.3. Послеоперационное ведение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой 43
3.2 Лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием 44
3.2.1 Интенсивная терапия пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием 44
3.2.2 Хирургическое лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием 48
3.2.3. Послеоперационное ведение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием после выключения аневризмы из кровотока 63
3.3 Лечение пациентов с артериовенозной мальформацией 75
3.3.1. Общие рекомендации 75
3.3.2. Хирургическое лечение пациентов с артериовенозной мальформацией 76
3.3.3. Послеоперационное ведение пациентов 80
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 81
4.1 Реабилитация пациентов в остром периоде ГИ (3-28 сутки) 82

4.2 Реабилитация пациентов в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта (до 180 суток)....93
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....96
5.1 Профилактика геморрагического инсульта....96
5.2. Диспансерное наблюдение пациентов....101
5.3. Паллиативная помощь....103
6. Организация оказания медицинской помощи....104
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....107
Критерии оценки качества медицинской помощи....107
Список литературы....109
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....131
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....137
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....138
Приложение Б. Алгоритмы действий врача....140
Приложение В. Информация для пациента....145
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....147
Приложение Г1. Классификация Hunt-Hess....147
Приложение Г2. Степень выраженности кровоизлияния по данным КТ на основании оригинальной и модифицированной шкалы Fisher....147
Приложение Г3. Степень выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний по Graeb D.A. 148
Приложение Г4. Шкала комы Глазго....148
Приложение Г5. Оценка тяжести состояния пациентов с САК по шкале WFNS....149
Приложение Г6. Шкала Hijdra для оценки интенсивности аневризматического САК....150
Приложение Г7. Классификация степеней выключения аневризм Raymond....151
Приложение Г8. Шкала прогнозов исхода внутримозгового кровоизлияния....151
Приложение Г9. Модифицированная шкала Рэнкина....152
Приложение Г10. Шкала Spetzler-Martin (1986)....153
Приложение Г11. Шкала Spetzler-Ponce (2011)....154
Приложение Г12. Шкала SICH в упрощенном виде (2010)....154
Приложение Г13. Шкала Lawton-Young (2010)....156
Приложение Г14. Классификация Virginia radiosurgery AVM scale (VRAS, 2013)....157
Приложение Г15. Шкала RBAS (Radiosurgery-based AVM score), модифицированный вариант (2008)....157
Приложение Г16. Шкала для оценки тяжести ПИТ-синдрома....158
Приложение Г17. Шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale) для оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с инсультом....159
Приложение Г18. Канадская неврологическая шкала....165
Приложение Г19. Классификация Raymond Roy....167
Приложение Г20. Скрининговое тестирование глотания....167
Приложение Г21. Шкала реабилитационной маршрутизации....169

Список сокращений

АГМ – аневризма головного мозга

АВМ – артериовенозная мальформация

АД – артериальное давление

АКБМ – артериальный круг большого мозга

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БКК – блокаторы кальциевых каналов

аСАК – аневризматическое САК

ВМГ – внутримозговая гематома

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричерепное давление

ГИ – геморрагический инсульт

ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа

ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИПМР – индивидуальная программа медицинской реабилитации

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерно-томографическая ангиография

ЛСК – линейная скорость кровотока

МЕ – международные единицы

МНО – международное нормализованное отношение

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НВД – наружный вентрикулярный дренаж

нВЧК – нетравматическое внутричерепное кровоизлияние

НМГ – низкомолекулярный гепарин (АТХ В01АВ Группа гепарина)

НФГ – нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПИТС – синдром последствий интенсивной терапии

ПМА – передняя мозговая артерия

ПСА – передняя соединительная артерия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

САД – систолическое артериальное давление

СМА – средняя мозговая артерия

СРХ – стереотаксическая радиохирургия

СДГ – субдуральная гематома

ТКДГ – ультразвуковая допплерография транскраниальная артерий методом мониторирования

ТМО – твердая мозговая оболочка

ЦАГ – церебральная ангиография

ЦВ – церебральный вазоспазм

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭКГ – электрокардиография

CBF - cerebral blood flow - скорость мозгового кровотока

CBV – cerebral blood volume – объем мозгового кровотока

MTT – mean transit time – среднее время прохождения

S-M – классификация Spetzler-Martin

Термины и определения

Геморрагический инсульт – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся внутричерепным кровоизлиянием нетравматического генеза.

Аневризма головного мозга – локальное выпячивание стенки интракраниальной артерии [1].

Артериовенозная мальформация – врожденное патологическое образование головного мозга, состоящее из клубка сосудов, в котором приводящие артерии и отводящие вены соединены между собой, при отсутствии капиллярного русла (артериовенозные фистулы) [2, 3].

Внутрижелудочковое кровоизлияние – кровоизлияние в желудочки головного мозга (в том числе вследствие прорыва крови в желудочки в процессе формирования внутримозговой гематомы) [4].

Внутримозговое кровоизлияние (паренхиматозное, внутримозговая гематома) – локальное кровотечение из кровеносных сосудов в паренхиму головного мозга [5].

Субарахноидальное кровоизлияние – скопление крови под паутинной (арахноидальной) оболочкой головного мозга [6].

Субдуральное кровоизлияние (субдуральная гематома) – скопление излившейся крови или ее сгустков между паутинной (арахноидальной) оболочкой и внутренней поверхностью твердой мозговой оболочки [7].

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда, в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Геморрагический инсульт – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся внутричерепным кровоизлиянием нетравматического генеза (нВЧК).

В зависимости от типа распространения крови в полости черепа выделяют следующие формы нВЧК:

субдуральное кровоизлияние (субдуральная гематома),

субарахноидальное кровоизлияние (САК),

внутримозговое кровоизлияние (паренхиматозное, внутримозговая гематома (ВМГ)),

внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК).

В ряде случаев нВЧК может быть смешанным (субарахноидально-паренхиматозным, паренхиматозно-вентрикулярным и др.) [8].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причины нВЧК включают различные заболевания и патологические состояния сосудистой системы головного мозга, при которых может произойти разрыв артериального сосуда.

Наиболее частой причиной так называемых «спонтанных» нВЧК является артериальная гипертония (гипертензивное ВЧК), при которой формируется **гипертоническая ангиопатия** - изменения сосудистой стенки в виде перерастяжения, истончения, фибриноидного некроза, образования милиарных аневризм и диссекции [9]. При этом чаще всего поражаются артерии, кровоснабжающие глубинные отделы больших полушарий, и кровоизлияния приводят к формированию глубинных ВМГ. Второй по частоте причиной разрыва артерий мозга служит **амилоидная ангиопатия**, при которой поражаются преимущественно корковые артерии и ВМГ локализуются в субкортикальных и корковых отделах полушарий.

нВЧК могут развиваться при различных сосудистых заболеваниях мозга:

аневризмах головного мозга (АГМ),

артериовенозных мальформациях (АВМ),

кавернозных мальформациях (КМ),

дуральных артериовенозных фистулах (ДАВФ),

болезни мойямойя.

АГМ представляют собой ограниченные расширения артерий головного мозга. Они относятся к мультифакториальным заболеваниям. Среди этиологических факторов выделяют генетические факторы, приводящие к изменению сосудистой стенки, и факторы внешнего воздействия в виде артериальной гипертензии, атеросклероза, курения, инфекции (эмбологенные аневризмы) и др. [10–18]. Роль генетических факторов особенно четко проявляется при семейной форме заболевания (7-20%) и сочетании АГМ с генетически обусловленными соединительно-тканными заболеваниями (аутосомно-доминантный поликистоз почек; синдром Элерса-Данло IV типа и др.). Для АГМ наиболее характерны САК – *аневризматическое САК (аСАК)* (90%), но возможны также ВМГ (до 40%) и ВЖК (до 20%). Механизм кровоизлияния – разрыв патологически измененной стенки аневризмы.

АВМ – врожденное патологическое образование, состоящее из клубка сосудов, в котором приводящие артерии и отводящие вены соединены между собой, при отсутствии капиллярного русла (артериовенозные фистулы). АВМ формируются вследствие нарушения ангиогенеза. В крайне редких случаях возможно формирование АВМ после рождения, на фоне существующих артериовенозных фистул или тромбоза вен [2, 3]. В последние годы установлена связь развития АВМ с генными мутациями в различных генах, однако они неспецифичны [19, 20]. АВМ ассоциированы с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Рендю-Ослера), при которой они выявляются в 10 раз чаще, чем в популяции в целом [21, 22]. Для АВМ наиболее типичны кровоизлияния с образованием ВМГ, которые в 50% случаев сочетаются с САК и в 50% – с ВЖК (смешанные кровоизлияния). Основной механизм кровоизлияния – разрыв артерий на фоне высокого давления в артериовенозных шунтах мальформации.

Причиной нВЧК могут быть тромбозы венозных синусов и вен, тромбофилии, коагулопатии, васкулиты и васкулопатии. Кровоизлияние может возникнуть на фоне приема антикоагулянтов (АТХ B01A Антитромботические средства), проведения тромболизиса, при эклампсии. Особыми формами формирования ВМГ являются кровоизлияние в опухоль и геморрагическая трансформация ишемического инсульта путем диапедезного пропитывания.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипертензивное внутримозговое кровоизлияние (гипертензивные ВМГ) составляет 10-15% от всех видов нарушения мозгового кровообращения. В Российской Федерации (РФ) диагностируют около 40 000 гипертензивных ВМГ в год. Средний возраст пациентов составляет 60–65 лет, соотношение мужчин и женщин – 1,6:1. Риск развития значительно повышается после 55 лет и удваивается с каждым последующим десятилетием. Летальность достигает 40–50%, а инвалидность развивается у 70–75% выживших. Факторами риска являются высокое артериальное давление, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе предыдущих нарушений мозгового кровообращения, а также нарушения функции печени, сопровождающиеся тромбоцитопенией, гиперфибринолизом и уменьшением факторов свертывания крови [8, 23, 24].

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (аСАК) составляет 2–5% от всех видов инсульта, что для РФ соответствует 10 000–15 000 пациентов в год. Следует различать это количество и значительно более высокую распространенность АГМ в популяции – в среднем 2,8%. Наиболее часто аСАК происходит в возрасте 30–50 лет. Дети составляют около 3%, пациенты пожилого и старческого возраста – 8%. АГМ в 1,5 раза чаще встречаются у женщин. аСАК сопряжены с высоким риском летального исхода (до 60% при отсутствии лечения) и инвалидности (до 30% выживших) [25–27].

Кровоизлияния из АВМ составляют 1–2% от всех видов инсульта, при распространенности АВМ в популяции – 0,015%–0,14% [28, 29]. Заболевание чаще манифестирует в возрасте 20–40 лет [30]. Ежегодный риск кровоизлияния составляет 2–4% [31]. У перенесших кровоизлияние этот риск кумулятивно нарастает, достигая 45% через 20 лет. Риск кровоизлияния повышается при глубинной локализации АВМ, ее дренировании в глубокие вены мозга и кровоизлиянии в анамнезе. При отсутствии указанных факторов риск разрыва мальформации составляет 0,9%, при их комбинации - до 34% [32]. Частота летального исхода после кровоизлияния из АВМ в среднем составляет около 20%. У 14% пациентов с АВМ выявляются аневризмы, связанные с АВМ – интранидальные и афферентных сосудов (проксимальные и дистальные) [33,34]. Такие аневризмы являются установленной причиной кровоизлияния при АВМ в 16% случаев [35]. Риск кровоизлияния повышается по мере увеличения размеров ассоциированных аневризм [36].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I60 – Субарахноидальное кровоизлияние

I60.0 – Субарахноидальное кровоизлияние из ствола внутренней сонной артерии синуса и бифуркации

I60.1 – Субарахноидальное кровоизлияние из средней мозговой артерии

I60.2 – Субарахноидальное кровоизлияние из передней соединительной артерии

I60.3 – Субарахноидальное кровоизлияние из задней соединительной артерии

I60.4 – Субарахноидальное кровоизлияние из базилярной артерии

I60.5 – Субарахноидальное кровоизлияние из позвоночной артерии

I60.6 – Субарахноидальное кровоизлияние из других внутричерепных артерий

I60.7 – Субарахноидальное кровоизлияние из внутричерепной артерии неуточненной

I60.8 – Другое субарахноидальное кровоизлияние.

I60.9 – Субарахноидальное кровоизлияние с неуточненной причиной

I61 – Внутримозговое кровоизлияние

I61.0 – Внутримозговое кровоизлияние в полушарие субкортикальное

I61.1 – Внутримозговое кровоизлияние в полушарие кортикальное

I61.2 – Внутримозговое кровоизлияние в полушарие неуточненное

I61.3 – Внутримозговое кровоизлияние в ствол мозга

I61.4 – Внутримозговое кровоизлияние в мозжечок

I61.5 – Внутримозговое кровоизлияние внутрижелудочковое

I61.6 – Внутримозговое кровоизлияние множественной локализации

I61.8 – Другое внутримозговое кровоизлияние

I61.9 – Внутримозговое кровоизлияние неуточненное

I62 – Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние

I62.0 – Субдуральное кровоизлияние (острое) (нетравматическое)

I62.1 – Нетравматическое экстрадуральное кровоизлияние

Нетравматическое эпидуральное кровоизлияние

I62.9 – Внутричерепное кровоизлияние (нетравматическое) неуточненное

Q28.2 – Артериовенозный порок развития церебральных сосудов

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация гипертензивных ВМГ

- по локализации (5 вариантов) [37]:

1. Лобарные – локализованные в одной доле мозга.

2. Латеральные, или путаменальные – кровоизлияния в подкорковые образования полушария большого мозга, латерально от внутренней капсулы. Это самый частый вариант кровоизлияния.

3. Медиальные, или таламические – гематома расположена кнутри от внутренней капсулы.

4. Смешанные – как правило, массивные кровоизлияния, при которых гематома распространяется на несколько анатомических структур.

5. Кровоизлияния в заднюю черепную ямку. ВМГ могут формироваться в полушариях мозжечка и в стволе мозга, где наиболее типична локализация на уровне моста.

До 90% кровоизлияний локализуются в больших полушариях головного мозга, с примерно равным распределением частоты вариантов 1–4. В задней черепной ямке ВМГ чаще образуются в полушариях мозжечка.

- по объему [38, 39]:

небольшие до 20-30 мл,

средние – от 30 до 50-60 мл,

большие – свыше 60 мл.

Объем ВМГ имеет принципиально важное значение для выработки тактики лечения и прогнозирования исхода.

Классификация САК

- по периодам (три основных) [40]**:**

1. Острый период – 14 дней с момента последнего САК (период, в течение которого чаще всего происходит ухудшение пациентов на фоне отека, вазоспазма и ишемии головного мозга). В этом периоде выделяют острейший период (0–72 часа), когда у пациента клинические проявления обусловлены именно кровоизлиянием (до возникновения вазоспазма).

2. Подострый период – 15–31 дней с момента последнего САК (период, в течение которого регрессируют основные осложнения САК).

3. Холодный период – 1 месяц и более с момента САК (период, когда могут наблюдаться остаточные нарушения, связанные с перенесенным САК).

Классификация аневризм [41–43]**:**

-по месту возникновения: бифуркационные и стволовые АГМ.

-по форме: мешотчатые (около 90% АГМ, одно- или многокамерные) и фузиформные.

-по количеству АГМ: одиночные (80%) и множественные (20%).

-по размеру: милиарные аневризмы (до 2 мм включительно), среднего размера (3–14 мм), большого размера (15–24 мм) и гигантские АГМ (25 и более мм).

90% АГМ располагаются в передних отделах АКБМ, 10% – в задних отделах (вертебробазилярном бассейне) АКБМ.

Классификации артериовенозных мальформаций

Для оценки АВМ было предложено около 2-х десятков классификаций. Наибольшую популярность приобрела шкала, названная по имени предложивших ее в 1986г авторов шкалой Spetzler-Martin (S-M) [44]. В основе шкалы лежит оценка трех характеристик АВМ по данным ангиографии и КТ/МРТ головы: 1) размера, 2) локализации относительно функционально значимой области (ФЗО): сенсомоторная, речевая и зрительная кора, таламус и гипоталамус, ствол, ядра мозжечка и 3) характера дренирования крови в венозную систему мозга (***приложение Г10***). В соответствии с количеством баллов, выделено пять степеней риска хирургического вмешательства.

I – II степень (1–2 балла) – риск неврологического дефицита низкий, рекомендуется операция;

III степень (3 балла) – риск умеренный, операция по индивидуальным показаниям;

IV – V (4 -5 баллов) – риск высокий, целесообразно консервативное ведение.

Предложены также две модификации этой шкалы – шкала Spetzler-Ponce (***приложение Г11***), которая делит больных на три категории риска [45], и шкала Lawton-Young, которую M. Lawton разработал на основе исходной шкалы S-M, добавив еще три фактора, влияющих на исход лечения: возраст, факт кровоизлияния из АВМ в анамнезе и компактность структуры АВМ [46, 47] (***приложение Г13***). Эта шкала имеет наиболее высокую прогностическую точность. При значении 6 баллов и выше риск инвалидизирующего дефицита или летального исхода операции составляет 39–63% [48].

При радиохирургическом лечении АВМ применяют шкалы Radiosurgery Based AVM Score [49,50] (***приложение Г15***) и Virginia Radiosurgery AVM [51] Scale (***приложение Г14***).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1 Клинические проявления гипертензионной внутримозговой гематомы

Клинические проявления и течение гипертензивной ВМГ разнятся в зависимости от ее локализации, размера и скорости развития [52]. Симптоматика развивается, как

правило, внезапно, обычно днем, во время физической нагрузки, эмоционального стресса, но чаще на фоне обычной повседневной деятельности. Неврологические симптомы обычно усиливаются в течение нескольких минут или часов до и во время госпитализации, что отражает раннее увеличение объема гематомы или нарастание отека мозга [53]. Более частый вариант дебюта – постепенное плавное прогрессирование симптомов в течение минут, а иногда и часов, менее частый — резкое развитие симптомов со снижением уровня сознания в течение нескольких секунд. Общемозговые расстройства являются ведущими, однако у лиц старшего возраста и/или при небольших, ограниченных белым веществом головного мозга, гематомах общемозговые и менингеальные симптомы могут быть мало выражены или отсутствовать.

Снижение уровня сознания (около 50% случаев)

При обширных кровоизлияниях часто снижается уровень сознания из-за повышенного внутричерепного давления и сдавления таламуса и ствола мозга. При увеличении объема гематомы уровень сознания снижается до комы и смерти из-за повышения внутричерепного давления (ВЧД) и сдавления центров ствола мозга.

Тошнота и рвота (40-50%)

Рвота является типичным признаком ВМГ, вызванным повышением внутричерепного давления и деформацией структур мозга. Рвота наблюдается примерно у 50% пациентов с полушарными ВМГ, и еще более часто встречается у пациентов с кровоизлияниями в мозжечок. У пациентов с гематомами мозжечка рвота почти всегда возникает на ранних стадиях клинического течения.

Головная боль (около 40%)

Кровоизлияние непосредственно в паренхиме мозга, не затрагивающее пространство спинномозговой жидкости (СМЖ), безболезненно. Таким образом, головная боль не является обязательным симптомом ВМГ. Головная боль чаще встречается у пациентов с большими гематомами и связана с натяжением мозговых оболочек, повышенным внутричерепным давлением, появлением крови в спинномозговой жидкости. Пациенты с небольшими глубокими гематомами часто не испытывают головной боли в течение всего периода болезни. Головная боль может быть единственным проявлением кровоизлияния в области хвостатого ядра, которое обычно сопровождается внутрижелудочковым кровоизлиянием.

Судорожные приступы (до 10%)

Судорожные приступы наблюдаются примерно у 10% пациентов с ВМГ и примерно у 50% пациентов с лобарными гематомами. Приступы обычно возникают в дебюте ВМК или в течение первых 24 часов [54].

Очаговые неврологические симптомы

Около 40% гипертензивных ВМГ возникают в базальных ганглиях, 30% в таламусе, 20% в долевых и около 10% возникают в мозжечке и мосту [55]. Полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупа) является наиболее распространенным местом возникновения гипертензивной ВМГ. При этой локализации формирование гематомы вызывает глубокий контралатеральный гемипарез и нарушение чувствительности по гемитипу, тогда как кровоизлияние в таламус сопровождается более выраженными нарушениями чувствительности, чем двигательными расстройствами. Лобарные кровоизлияния могут сопровождаться нарушениями корковых функций, такими как афазия, игнорирование, нарушения «схемы тела», анозогнозия, гемианопсия. При увеличении гематомы в размерах могут присоединяться содружественное отклонение глазных яблок в сторону ВМГ (парез произвольного взора в сторону, противоположную гематоме). Глазодвигательные нарушения, такие как парез взора вверх, паралич конвергенции, ареактивные суженные зрачки, другие нарушения черепно-мозговой иннервации, альтернирующие синдромы предполагают кровоизлияние стволовой локализации. В части случаев ВМГ ствола сразу приводят к развитию комы и нарушений витальных функций. Для кровоизлияний в мозжечок характерны выраженное головокружение, нистагм, резкая боль в затылке, атаксия. При ВМГ мозжечка значительного объема возникает прямое сдавление ствола мозга с поражением нервов и проводящих путей ствола, нарушением функции дыхания и гемодинамики, или окклюзионная гидроцефалия, с развитием окклюзионно-дислокационного синдрома.

Менингеальная симптоматика в первые часы представлена преимущественно светобоязнью, скуловым симптомом Бехтерева. В дальнейшем появляется ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского. У пожилых пациентов в 1/3 случаев раздражение мозговых оболочек не выявляют.

Прорыв крови в желудочковую систему (изолированное ВЖК или прорыв ВМГ) возникает у половины пациентов. Для ВЖК характерны гипертермия, гиперсаливация. Окклюзия ликворопроводящих путей сопровождается развитием окклюзионно-гипертензионного синдрома, при массивном ВЖК возникает нарушение бодрствования, горметония, мышечная гипотония, расстройства дыхания и гемодинамики.

Дислокационный синдром развивается при ВМГ значительного объема, чаще височной локализации и сопровождается нарушением бодрствования, анизокорией с мидриазом на стороне поражения, сменой полушарного пареза взора на стволовой, расстройствами дыхания и сердечно-сосудистой деятельности [56].

1.6.2 Клинические проявления субарахноидального кровоизлияния

Выделяют типичные (70%) и атипичные (30%) проявления САК.

При типичном начале заболевания основным клиническим симптомом САК является внезапная, сильная головная боль (по типу "удара в голову"), которую пациенты описывают как «худшую головную боль в моей жизни». Часто головная боль сопровождается рвотой, светобоязнью, кратковременной или длительной утратой сознания. Артериальное давление чаще повышено. В первое время менингеальные симптомы связаны с распространением крови в желудочковую систему. По мере распространения излившейся крови на уровень спинного мозга возникает боль в шее и ее ригидность.

Общемозговые и/или очаговые неврологические нарушения обнаруживаются более чем у 25% пациентов. Может отмечаться угнетение сознания и спутанность сознания; пациенты с субарахноидальным кровоизлиянием тяжелой степени часто поступают в состоянии комы. Двигательные неврологические дефициты возникают у 10-15% пациентов, обычно из-за аневризм средней мозговой артерии. Характерным признаком аневризмы супраклиноидного отдела ВСА является недостаточность III черепного нерва (птоз, мидриаз). Повышенное внутричерепное давление после разрыва может вызвать недостаточность отводящего нерва из-за его сдавления. У части пациентов дебют САК сопровождается судорожным приступом [57].

У 30% пациентов с разрывами АГМ наблюдается стертая или атипичная клиническая картина САК (ложномигренозная форма, ложногипертоническая форма, ложновоспалительная форма, ложнопсихотическая форма, ложнотоксическая форма, ложнорадикулярная форма). У 40% пациентов при осмотре не наблюдается никаких неврологических симптомов.

Примерно у половины пациентов отмечается легкое или умеренное повышение артериального давления.

1.6.3 Клинические проявления разрыва АВМ

Разрыв АВМ в 97% пациентов сопровождается развитием общемозгового синдрома. Менингеальный синдром наблюдают в 88%: в 60% он умеренно выражен, в 28% – грубый. У 42% пациентов при разрыве АВМ сознание ясное, у 44% происходит

нарушение уровня бодрствования до оглушения, у 14% – до сопора и комы. Парезы мышц конечностей наблюдают в 53%, плегию – в 21% [58].

Очаговые неврологические нарушения и угнетение сознания при кровоизлиянии из АВМ возникают реже, чем при кровоизлиянии из аневризм или ГИ. Это связано с тем, что ВМГ при разрыве мальформации обычно не распространяются на внутреннюю капсулу, не всегда имеют большие размеры, течение заболевания редко осложняется развитием ангиоспазма, а разрыв глубинных эфферентов часто приводит к изолированным вентрикулярным кровоизлияниям. Кроме того, гематома рядом с ядром АВМ часто раздвигает паренхиму мозга и не повреждает его проводящие пути. Пациенты с разрывом АВМ наиболее молодые, что способствует их восстановлению [31, 59].

Очаговые неврологические нарушения развиваются чаще при наличии ВМГ (52%), реже – при изолированном САК (41%), еще реже – при изолированном ВЖК (28%) [31].

В 28% кровоизлияние из АВМ клинически проявляет себя лишь общемозговым и менингеальным синдромом без очаговых неврологических нарушений. Такая клиническая картина требует дифференцировки с разрывом аневризмы головного мозга. В пользу разрыва мальформации у таких пациентов свидетельствует меньшая выраженность менингеального синдрома (в 65% он умеренно выражен), а у 20% пациентов можно выявить изменения мышечного тонуса, анизорефлексию и наличие патологических рефлексов [58].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критериями установки диагноза геморрагического инсульта являются:

1) клинические данные (острое развитие общемозговых / очаговых симптомов),

2) данные КТ / МРТ (выявление крови).

На основании результатов обследования принимается решения о тактике дальнейшего ведения [60].

Основными диагностическими задачами у пациентов с геморрагическим инсультом являются: установка причины кровоизлияния, определение локализации и объема кровоизлияния и сопутствующего состояния мозга (отек, дислокация, вторичные очаги повреждения), определение тяжести состояния пациента.

Диагностический алгоритм включает:

1) сбор жалоб и анамнеза,

2) физикальное обследование,

3) лабораторные исследования,

4) инструментальные исследования.

- **Рекомендуется** провести прием (осмотр, консультацию) первичный врача-невролога всем пациентам с геморрагическим инсультом с целью определения уровня нарушения сознания и выявления очаговых неврологических симптомов [60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** выполнить прием (осмотр, консультацию) врачом-нейрохирургом в срок не позднее 60 минут с момента получения результатов компьютерной томографии больному, у которого по заключению компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии установлены признаки геморрагического инсульта с целью определения показаний к операции и выбора метода операции [60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: ***консультация проводится в срок не позднее 60 минут[1]*** *с момента получения результатов компьютерной томографии больному, у которого по заключению компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии установлены признаки геморрагического инсульта.*

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина».

Пациенты с геморрагическим инсультом при возможности речевого контакта обычно предъявляют жалобы на головную боль, тошноту, рвоту, головокружение, а также на нарушение ряда функций, соответствующее очагу поражения мозга (слабость в конечностях, нарушение речи, чувствительности, двоение, нарушение зрения и др.) Анамнестически удается установить, что заболевание развилось остро, на фоне подъема

[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 28 мая 2025 г. № 82382);(http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045); вступил в силу с 01.09.2025

артериального давления. У большинства пациентов кровоизлиянию предшествует длительно существующая, «не леченая» артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, ожирение, сахарный диабет.

- **Рекомендуется** провести сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга с внесением результатов оценки в медицинскую документацию всем пациентам с геморрагическим инсультом для проведения дифференциальной диагностики [60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *при сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на сроки и остроту появления симптомов;*

  у пациента с неясным анамнезом и нарушением сознания – исключать черепно-мозговую и сочетанную травму [60].

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

При общем осмотре оценивают уровень сознания, тяжесть состояния, функции жизненно важных органов и систем.

При неврологическом осмотре оценивают наличие менингеальных симптомов и очаговых симптомов (поражения черепных нервов, полушарий и ствола головного мозга).

- **Рекомендуется** провести общий осмотр, стандартную оценку тяжести состояния и уровня сознания всем пациентам с геморрагическим инсультом для проведения дифференциальной диагностики и установления этиологии заболевания [61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** провести визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга, пальпацию при патологии центральной нервной системы и головного мозга, исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга (оценка неврологического статуса) с внесением результатов оценки в медицинскую документацию всем пациентам с геморрагическим инсультом для проведения дифференциальной диагностики и установления этиологии заболевания [60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести оценку по шкалам: шкала комы Глазго, шкала инсульта Национального института здоровья, Канадская неврологическая шкала, шкала Hunt-Hess, шкала WFNS, модифицированная шкала Рэнкина пациентам с геморрагическим инсультом в зависимости от его этиологии для оценки тяжести состояния [62–67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *шкала комы Глазго (ШКГ) – см.* ***приложение Г4****,*
шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) – см. ***приложение Г17****,*
Канадская неврологическая шкала – см. ***приложение Г18****,*
шкала Hunt-Hess – см. ***приложение Г1****,*
шкала WFNS – см. ***приложение Г5****,*
модифицированная шкала Рэнкина – см. ***приложение Г9****.*

- **Рекомендуется** выполнить оценку состоятельности глотания при помощи теста оценки глотания ("трехглотковая проба" с использованием пульсоксиметра) в течение первых 3 часов пребывания пациента в стационаре для выявления ранних признаков дисфагии с целью снижения риска аспирации [68].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *Дисфагия – частое проявление инсульта, которое является фактором риска аспирационной пневмонии и ассоциировано с более высокой смертностью* [69, 70]. *Ранний скрининг дисфагии у взрослых пациентов, поступивших с острым инсультом, снижает у них риски пневмонии, летального исхода, зависимости от посторонней помощи и продолжительного пребывания в стационаре* [68, 70]**.**

  Оценку дисфагии следует проводить пациенту до приема пищи или пероральных лекарственных средств в ПИТ / ОРИТ.

  Скрининговое тестирование глотания (см. ***приложение Г20****).*

  При невозможности тестирования функции глотания или выявлении дисфагии показана установка назогастрального зонда для осуществления нутритивной поддержки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Пациенту с геморрагическим инсультом необходимо выполнить ряд лабораторных исследований, включающий общий (клинический) анализ крови [71,72] и общий (клинический) анализ мочи [73], анализ крови биохимический общетерапевтический [74],

коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) [75], исследование агрегации тромбоцитов (при наличии анамнеза приема антиагрегантов, кроме гепарина) [76, 77].

- **Рекомендуется** провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с геморрагическим инсультом для оценки тяжести состояния [71, 72].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *оценка количества и среднего объема тромбоцитов имеет прогностическое значение.*

- **Рекомендуется** провести исследование общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с геморрагическим инсультом в рамках общетерапевтического скрининга с целью выявления признаков нарушения функции почек и мочевыводящих путей [73].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** провести анализ крови биохимический общетерапевтический всем пациентам с геморрагическим инсультом в рамках общетерапевтического скрининга с целью выявления признаков электролитных и метаболических нарушений, а также маркеров воспаления [74].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** провести анализ коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) всем пациентам с геморрагическим инсультом с целью профилактики вторичных геморрагических осложнений [75].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *изменение свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции может быть обусловлено как заболеванием (патология крови, печени и т.д.), так и приемом медикаментов.*

- **Рекомендуется** провести исследование агрегации тромбоцитов пациентам с геморрагическим инсультом при наличии анамнеза приема ангиагрегантов, кроме гепарина [76, 77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнить компьютерную томографию головного мозга или магнитно-резонансную томографию головного мозга не позднее 40 минут от момента поступления в стационар всем пациентам с геморрагическим инсультом для уточнения расположения и объема внутричерепного кровоизлияния [78–81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

Исследование необходимо выполнить ***в течение первых 40 минут от момента госпитализации***[2]*.*

Объем кровоизлияния определяют либо с помощью программы, поставляемой производителем томографа, либо по формуле ABC/2, где A - наибольший диаметр, B - перпендикулярный диаметр по отношению к A, C - количество срезов х толщину среза. Пациентам, у которых во время хирургического вмешательства планируется использовать нейронавигацию, также производят сканирование в том режиме, который необходим для последующей передачи изображения на конкретную навигационную станцию [82, 83].

При выполнении КТ (МРТ) следует определить:

наличие и топическое расположение патологического очага (очагов);

объем каждого вида очага (гипо-, гиперденсивной части);

положение срединных структур мозга и степень их смещения в мм;

состояние ликворосодержащей системы мозга (величина, форма, положение, деформация желудочков) с определением вентрикуло-краниальных коэффициентов;

состояние цистерн мозга;

состояние борозд и щелей мозга.

[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 28 мая 2025 г. № 82382);(http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045); вступил в силу с 01.09.2025

*Степень выраженности САК оценивается по классификации Fisher (**см. приложение Г2**) и/или Hijdra (**см. приложение Г6**). При наличии сопутствующего ВЖК используется шкала Graeb (**см. приложение Г3**).*

- **Рекомендуется** выполнить осмотр кожных покровов головы на наличие повреждений и провести оценку уже имеющейся компьютерной томографии головного мозга в костном режиме пациентам с угнетением уровня сознания, отсутствием данных анамнеза, выявленной изолированной субдуральной гематомой для исключения переломов костей черепа [84].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *СДГ может быть обусловлена травмой головы, о которой нет информации*

- **Рекомендуется** выполнить спинномозговую пункцию (люмбальную, поясничную) пациенту с симптомами геморрагического инсульта при отсутствии возможности проведения компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга для определения крови в спинномозговой (цереброспинальной) жидкости [85].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при наличии клинических и/или инструментальных признаков дислокации проведение спинномозговой пункции противопоказано.*

- **Рекомендуется** выполнить компьютерно-томографическую ангиографию, или магнитно-резонансную ангиографию, или церебральную ангиографию для выявления источника кровоизлияния при подозрении на разрыв аневризмы или артериовенозной мальформации по данным компьютерной томографии головного мозга и (или) магнитно-резонансной томографии головного мозга с целью выявления источника кровотечения [86–89].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *выполняют один из перечисленных видов ангиографии. КТ-ангиографию при подозрении на нетравматический характер кровоизлияния следует выполнять от дуги аорты, включая магистральные артерии головы и шеи, в артериальной венозной фазе, для исключения всех видов сосудистых мальформаций и оценки доступа к ним. Чувствительность КТА в выявлении АВМ и аневризмы на фоне кровоизлияния составляет 84-100% при специфичности 77-100%* [90]. *При проведении*

КТА у пациентов с ГИ часто наблюдают "симптом пятна" (spot sign), обусловленный экстравазацией контрастного средства. При проведении КТА в первые 3 часа от начала заболевания вероятность этого симптома составляет 66%, через 6 часов снижается до 13% [23]. *"Симптом пятна" является признаком нарастания объема ВМГ и ухудшает исход заболевания* [91].

- **Рекомендуется** выполнить компьютерно-томографическую ангиографию, или магнитно-резонансную ангиографию, или церебральную ангиографию для выявления источника кровоизлияния пациентам с ГИ моложе 45 лет при отсутствии гипертонического анамнеза – для выявления источника кровоизлияния [86–89].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 1)

  Комментарии: *выполняют один из перечисленных видов ангиографии.*

- **Рекомендуется** выполнить отсроченную компьютерно-томографическую ангиографию сосудов головного мозга через несколько минут после введения контрастного средства пациентам с "симптомом пятна" по данным компьютерно-томографической ангиографии сосудов головного мозга для отличия артериовенозной мальформации и аневризмы [23].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *при "симптоме пятна" происходит изменение его конфигурации и плотности из-за смешивания контрастного средства с гематомой при повторном исследовании. При АВМ и аневризме этого не происходит, их плотность соответствует плотности рядом расположенных нормальных артерий при обоих исследованиях.*

- **Рекомендуется** выполнить церебральную ангиографию тотальную селективную при недостаточной информативности данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга с целью уточнения анатомо-топографических характеристик аневризмы и выявления источника кровоизлияния [92].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4)

- **Рекомендуется** провести оценку кровоизлияния по шкале SICH всем пациентам с гипертензивными ВМГ для решения вопроса о необходимости выполнения исследования сосудов головного мозга с контрастированием (компьютерно-

томографическая ангиография сосудов головного мозга, церебральная ангиография тотальная селективная) [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

*Оценку кровоизлияния по шкале SICH (secondary intracerebral hemorrhage score) предложил Almandoz J.E.D. с соавт. в 2010 году (**см. приложение Г12**)* [93].

*Факторами риска выявления сосудистой патологии у пациентов с ВМГ являются: анатомическая форма кровоизлияния по данным нативной КТ, молодой возраст пациента, женский пол, отсутствие артериальной гипертензии и нарушений коагуляции (**см. приложение Г12**). При оценке по шкале SICH в 0-2 балла вероятность сосудистой патологии составляет 3%, в 3 балла и более – 34%.*

Мальформации могут быть не обнаружены при ангиографии из-за небольших размеров и сдавления гематомой [94, 95].

При отсутствии АВМ при первичной КТА или ЦАГ целесообразно выполнение повторной КТА или ЦАГ после резорбции ВМГ для обнаружения мальформации.

Ангиографическими факторами риска разрыва АВМ являются стеноз и варикоз эфферентов, исключительно глубинное венозное дренирование, единственный эфферент, венозный рефлюкс, экстра- и интранидальные аневризмы [32, 96–98].

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** провести ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования (ТКДГ) с измерением линейной скорости кровотока в М1 сегменте СМА и вычислением индекса Линдегаарда всем пациентам с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием для оценки выраженности церебрального вазоспазма [16, 99, 100].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии:

  Преимуществами ТКДГ является ее неинвазивный характер, быстрота и простота выполнения исследования, возможность динамически исследований с отслеживанием динамики скоростных показателей кровотока при наличии церебрального вазоспазма (ЦВ). В случае принятия решения по инвазивному лечению ЦВ требуется проведение ЦАГ.

Индекс Линдегаарда – соотношение ЛСК в М1 сегменте СМА к ЛСК в экстракраниальном отделе ипсилатеральной ВСА.

Для характеристики наличия и выраженности ЦВ по данным ТКДГ желательно вычислять среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК) по М1 сегменту СМА [27,101]. *В то же время в отечественной нейрохирургической школе допустим расчет ИЛ с использованием систолических скоростей. Степени выраженности ЦВ по данным ИЛ и систолической (средней) скоростям кровотока представлены в таблице 1.*

Таблица 1. Степени выраженности церебрального вазоспазма на основании ТКДГ [27,101]

Средняя (систолическая) скорость по СМА, см/сек	Индекс Линдегаарда (соотношение скоростей СМА/ВСА шея)	Интерпретация
100 – 120 (120 - 160)	2 - 3	Нет спазма
120 – 200 (160 – 240)	3 - 6	Умеренный
> 200 (240)	> 6	Тяжелый

- **Рекомендуется** при наличии в лечебном учреждении технической возможности провести компьютерно-томографическую перфузию головного мозга пациентам с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием с интенсивностью Fisher III-IV вследствие разрыва аневризмы средней мозговой артерии или внутренней сонной артерии перед операцией для выявления очагов скрытой ишемии [102–106].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *шкала Fisher см.* ***приложение Г2****.*

- **Рекомендуется** при наличии в лечебном учреждении технической возможности провести компьютерно-томографическую перфузию головного мозга при клинически обоснованном подозрении на церебральный вазоспазм и увеличении средней скорости кровотока по М1 сегменту при ультразвуковой допплерографии транскраниальной артерий методом мониторирования (ТКДГ) выше 200 см/с для оценки риска развития массивной ишемии [107–109].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *при КТ-перфузии критическим считается снижение скорости церебрального кровотока (CBF) в бассейне спазмированной артерии ниже 10-15 мл/100г/мин, объема кровотока (CBV) ниже 1-1,5 мл/100г, и повышение среднего время прохождения (MTT) выше 6 секунд* [27, 108].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Лечение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой

Вопросы лечения геморрагического инсульта являются сложными и не до конца решенными. Существующие опубликованные результаты клинических исследований не позволяют сделать однозначные выводы о превосходстве консервативного или нейрохирургического лечения в отношении функционального восстановления пациентов во время лечения в стационаре или в дальнейшем на амбулаторном этапе. Результаты клинических исследований нейрохирургического лечения свидетельствуют о том, что оно позволяет у некоторых пациентов избежать летального исхода, но его положительное влияние на степень инвалидизации в дальнейшем однозначно не установлено. Результаты клинических исследований консервативных методов лечения также не являются полностью однозначными, что зачастую затрудняет их практическое применение. Определенным является то, что пациент должен проходить лечение и реабилитацию в медицинской организации, имеющей в своем составе отделения нейрохирургии, реанимации и интенсивной терапии, и отделение ранней реабилитации.

3.1.1. Интенсивная терапия пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой

Коррекция артериального давления при гипертензивной внутримозговой гематоме

Безопасность и эффективность снижения цифр систолического АД (САД) в периоде заболевания до 7 дней от начала симптомов была изучена в рандомизированных клинических исследованиях ATACH [110], INTERACT [111], INTERACT2 [112], ATACH-II, INTERACT3 [113], а также дополнительно в анализе данных пациентов исследований INTERACT2 и ATACH-II [114].

- **Рекомендуется** снижение систолического артериального давления ниже 140 мм рт. ст. с использованием внутривенных антигипертензивных препаратов (селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды (C08C), ингибиторы АПФ (C09AA), бета-адреноблокаторы (C07A) и альфа-адреноблокаторы (C02CA) в условиях его непрерывного мониторирования (необходимо стремиться к минимальной вариабельности цифр артериального давления) при подтвержденном геморрагическом инсульте в течение первых 6 ч

после появления симптомов с целью уменьшения окончательного объема гематомы [113, 115].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Снижение АД в течение 6 часов от начала симптомов у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием ассоциируется с меньшим риском увеличения гематомы. Метаанализ четырёх рандомизированных контролируемых исследований, включивших 2919 участников, показал отношение шансов 0,76 (95% ДИ 0,60–0,95) в отношении роста гематомы. Это указывает на то, что раннее снижение артериального давления является эффективной стратегией профилактики увеличения гематомы при внутримозговом кровоизлиянии* [115]. *Результаты объединённого анализа INTERACT2 и ATACH-II показали, что снижение цифр АД было линейно связано с повышением вероятности более благоприятного 90-дневного исхода заболевания (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0-2 балла). У пациентов с цифрами САД более 220 мм рт. ст. может быть обоснованным более активное снижение цифр АД* [37, 114, 115]. *По данным INTERACT3, желательно достигать целевого уровня САД ниже 140 мм рт. ст. в течение 1 часа от начала лечения* [113]*, но не быстрее чем на 60 мм рт. ст. в час* [115]. *Не рекомендуется снижение САД ниже 130 мм рт. ст.* [113].

- **Рекомендуется** раннее начало антигипертензивной терапии у пациентов с небольшими гематомами (объемом <30 мл), в идеале – в течение первых 2 часов после появления симптомов [115].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** поддержание систолического артериального давления ниже 140 мм рт. ст. в течение 7 дней от начала заболевания [113, 115].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Контроль температуры тела

Рекомендуется пациенту с гипертензивной внутримозговой гематомой после госпитализации снижение температуры тела физическими методами охлаждения и/или жаропонижающими средствами (АТХ М01А Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты) до целевого значения ≤37,5°С [113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *желательно достигать целевого уровня температуры тела ≤37,5°С в течение 1 часа от начала лечения и поддерживать в течение 7 дней* [113].

Контроль гликемии

Рекомендуется пациенту с гипертензивной внутримозговой гематомой в течение госпитализации достижение уровня глюкозы сахароснижающими препаратами (АТХ А10 Препараты для лечения сахарного диабета) до целевых значений 6,1–7,8 ммоль/л у пациентов без сахарного диабета и 7,8–10,0 ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом [113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *желательно достигать целевого уровня гликемии в течение 7 дней* [113].

Коррекция изменений системы гемостаза при гипертензивной внутримозговой гематоме

В настоящее время в связи с все более активным применением антикоагулянтной терапии, в частности, для профилактики ишемического инсульта, увеличивается число геморрагических инсультов, возникших на фоне приема данных препаратов. Кроме того, гипертензивная ВМГ может возникать и на фоне антиагрегантной терапии, а также у пациентов с имеющимися заболеваниями системы гемостаза. Схема инактивации антитромботических средств у пациентов с возникшей гипертензивной ВМГ представлена см. ***приложение Б2***.

- **Рекомендуется** отмена антагонистов витамина К (В01АА: варфарин** и т. д.) и внутривенное назначение 20 мг фитоменадиона (В02ВА01) в сочетании с факторами свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации** (В02ВD01) или свежезамороженной плазмы у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой в течение 7 дней от начала симптомов при повышенном МНО на фоне приема антагонистов витамина К (В01АА: варфарин** и т. д.) до целевого уровня МНО <1,5 [37, 113, 116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *желательно достигать целевого уровня МНО <1,5 в течение 1 часа от начала лечения и поддерживать в течение 7 дней* [113].

В 2024 г. в России появилась зарегистрированная для применения у пациентов парентеральная форма витамина К1 (фитоменадиона; В02ВА01) в виде эмульсии для

внутривенного введения. В отличии от пероральной формы, внутривенное введение фитоменадиона (витамина К1) увеличивает выработку факторов свертывания в пределах 1-2 часов и достигает максимального эффекта уже через 12 часов. В случае стойкого повышения МНО введение фитоменадиона (витамина К) можно повторять каждые 12 часов. У большинства пациентов с кровотечениями на фоне АВК, введение фитоменадиона (витамина К1) рекомендуется начинать, не дожидаясь лабораторных анализов и данных визуализации, поскольку риски, связанные с введением витамина К1 низки [37].

*В сравнении со свежезамороженной плазмой (СЗП), у факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]** (B02BD01) может возникать меньше осложнений, при их назначении возможна более быстрая коррекция МНО* [37, 116].

Введение СЗП требует не только временных затрат на подготовку к гемотрансфузии (разморозку, пробу на индивидуальную совместимость и т. д.), но и введения значительно большего объема (20 мл/кг), что часто задерживает время нормализации МНО и может занять в среднем до 30 часов. Кроме того, большой объем вводимой СЗП увеличивает риски перегрузки жидкостью (особенно на фоне сопутствующей кардиологической патологии, исходно требовавшей терапии антагонистами витамина К) и развития посттрансфузионных реакций. Частота тромботических осложнений сходна как на фоне терапии концентратом протромбинового комплекса, так и при применении СЗП [117].

- **Не рекомендуется** применять рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (Эптаког альфа [активированный])** (B02BD08) для коррекции цифр МНО, увеличенных на фоне приема антагонистов витамина К у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой [37, 116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *не рекомендуется назначение рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII**, который может приводить к снижению МНО, но не замещает все необходимые факторы свертывания. Кроме того, он характеризуется быстрым периодом полувыведения (2-3 часа), после которого потребуется введение повторной дозы или другого препарата* [117].

- **Не рекомендуется** использование менадиона натрия бисульфита** для коррекции эффекта антагонистов витамина К в связи с низкой эффективностью [118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** отмена дабигатрана этексилата** (B01AE07) и назначение специфического антидота идаруцизумаба или #факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]** в первые 6 часов после верификации гипертензивной внутримозговой гематомы у пациентов, получающих дабигатрана этексилат (B01AE07)**. У пациентов с ВМГ на фоне ривароксабана** (B01AF01) или апиксабана** (B01AF02) рекомендуется применение #факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]** в связи с недоступностью специфического антидота [37, 119, 120]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *Кратность и дозы введения рассчитываются индивидуально на основании массы тела пациента и показателя МНО. Целесообразно рассмотреть введение 25-50 ЕД/кг в зависимости от показателя МНО с его дальнейшей повторной оценкой* [37,119,120] *При этом, высшая разовая доза не должна превышать рекомендованную для каждого отдельного препарата внутри группы факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]** (B02BD01).*

- **Рекомендуется** для ингибирования эффекта гепарина натрия** (B01AB01) (нефракционированного гепарина, НФГ) у пациентов в первые 6 часов после верификации гипертензивной внутримозговой гематомы назначение протамина сульфата** (V03AB14) [37, 116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *на фоне терапевтических доз гепарина натрия** (B01AB01) показано внутривенное введение протамина сульфата** (V03AB14), который струйно вводят со скоростью 1 мл (10 мг) раствора в течение 2 минут. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15 – 30 мин, общая доза обычно составляет 5 мл (50 мг) раствора – вводят в течение 10 мин. Не следует вводить более 150 мг в течение 1 часа. Альтернативным способом расчета необходимой дозы является введение 1 мг протамина сульфата** на 100 единиц НФГ с учетом периода полувыведения гепарина натрия** (от 1 до 2 часов). Протамина сульфат** следует вводить путем медленной внутривенной инфузии, не превышающей 20 мг/мин (из-за риска анафилактических*

*реакций). Нейтрализация гепарина натрия** (НФГ), введенного внутривенно, наступает в среднем через 5 минут после введения и сохраняется в течение 2 часов. При подкожном введении гепарин натрия** (НФГ) характеризуется более продолжительным эффектом из-за длительного всасывания из подкожно-жировой клетчатки* [119]. *Реверсия профилактической дозы гепарина натрия** (НФГ), введенной подкожно, не показана* [116].

Рекомендуется применение #протамина сульфата** (V03AB14) в первые 6 часов после верификации гипертензивной внутримозговой гематомы у пациентов, получающих низкомолекулярные гепарины (НМГ) (АТХ B01AB Группа гепарина): далтепарин натрия (B01AB04), эноксапарин натрия** (B01AB05), надропарин кальция (B01AB06), для частичной инактивации НМГ [116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В отличие от НФГ (гепарин натрия**), протамина сульфат** менее эффективен в устранении эффекта НМГ, поскольку он не связывается с короткими углеводными цепями НМГ, однако может нейтрализовать более высокомолекулярные фракции, которые, как считается, чаще ассоциированы с кровотечениями [104]. Таким образом, протамина сульфат** (V03AB14) эффективно ингибирует влияние НМГ на FII, но лишь частично ингибирует его влияние на FX. Рекомендована следующая схема дозирования #протамина сульфата**: для эноксапарина натрия** (B01AB05), введенного в течение предыдущих 8 часов - 1 мг #протамина сульфата** на 1 мг эноксапарина натрия**; введенного более 8 часов назад - 0,5 мг #протамина сульфата** на 1 мг эноксапарина натрия**. Для далтепарина натрия** (B01AB04) и надропарина кальция (B01AB06) - 1 мг #протамина сульфата**на 100 анти-Ха МЕ* [116].

Показана реверсия только терапевтической, но не профилактической дозы НМГ [116]. *Однако в ряде клинических ситуаций, связанных с нарушением элиминации НМГ и кумуляции его эффекта, выявлен терапевтический эффект на фоне профилактических дозировок* [117]. *Поэтому в последнее время все большее место занимает персонифицированный подход к дозированию НМГ, основанный, в том числе, на лабораторном мониторинге.*

Определить наличие и выраженность антикоагулянтного эффекта на фоне НМГ можно по анти-Ха. Реверсия НМГ на фоне ГИ показана при анти-Ха ≥0,3 и/или возникновении ВМГ менее чем 12 часов с момента последнего введения НМГ.

- **Не рекомендуется** у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой, получавших препараты группы «антиагреганты, кроме гепарина» (B01AC), проводить трансфузию тромбоцитарной массы с целью ингибирования эффекта этих препаратов [37, 116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *возможный положительный эффект трансфузии тромбоцитарной массы при гипертензивной ВМГ не установлен. Важным вопросом в коррекции эффекта антиагрегантов, кроме гепарина, является лабораторная оценка их эффективности, поскольку, по разным данным, у части пациентов есть резистентность к ацетилсалициловой кислоте** и клопидогрелу**. Необратимая инактивация циклооксигеназы ацетилсалициловой кислотой** означает, что он оказывает длительный фармакодинамический эффект и ингибирует тромбоциты на оставшуюся часть их жизни (до 10 суток). Однако у ацетилсалициловой кислоты** очень короткий фармакокинетический период полувыведения, поэтому препарат сохраняется в кровообращении всего несколько минут. Следовательно, переливание тромбоцитов может быть целесообразным в терапии кровотечений, связанных с приемом ацетилсалициловой кислоты**, поскольку новые тромбоциты не будут подвергаться действию ацетилсалициловой кислоты**. В рекомендациях 2016 г. предлагается осуществлять трансфузию тромбоцитов пациентам с ВМГ на фоне ацетилсалициловой кислоты**, которым планируется выполнение нейрохирургической операции. На фоне прекращения приема необратимых ингибиторов P2Y12 (клопидогрела** (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина), прасугрела (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)), восстановление нормальной функции тромбоцитов будет происходить только с синтезом и поступлением в кровоток новых тромбоцитов. При трансфузии тромбоцитов в период менее 3-5 периодов полувыведения препаратов-ингибиторов P2Y12 (клопидогрела** (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина), прасугрела (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)), будет наблюдаться фармакологическое ингибирование перелитых тромбоцитов, а присутствие активных метаболитов препарата может привести к еще более длительному ингибированию тромбоцитов. Таким образом, при ВМГ на фоне ингибиторов P2Y12 (клопидогрела** (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина), прасугрела (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)), рекомендовано воздержаться от переливания тромбоцитов даже в контексте предстоящего нейрохирургического вмешательства* [117].

- **Не рекомендуется** назначение рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (Эптаког альфа [активированный])** (B02BD08) пациентам с гипертензивной внутримозговой гематомой без нарушения свертывания крови в связи с повышением риска тромбоэмболических осложнений [115].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)
- **Не рекомендуется** рутинное применение транексамовой кислоты** (B02AA02) из-за отсутствия определенности между балансом клинических преимуществ (улучшением функционального исхода, летальностью) и побочными эффектами транексамовой кислоты** (B02AA02) [115].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии:

*Возможно назначение #транексамовой кислоты** (B02AA02) (1 г в/в болюсно + 1 г в/в инфузия за 8 ч) у пациентов с гипертензивной ВМГ в сроки до 4,5 часов от начала симптомов и высоким риском роста гематомы с целью уменьшения окончательного объема ВМГ* [121]. *Высокий риск роста гематомы в дополнении к сроку до 4,5 часов от начала симптомов ассоциирован со следующими нейровизуализационными признаками КТ / КТА:*

1. Лобарные кровоизлияния (особенно связанные с амилоидной ангиопатией)

2. Объём гематомы >30 мл или с быстрым увеличением (>33% или >6 мл за 24 часа)

3. Особые признаки:

- "Spot sign" (признак "пятна") – экстравазация контрастного средства в виде точечных очагов внутри гематомы на КТА.

- "Black hole sign" ("черная дыра") – гиподенсный участок внутри гиперденсной гематомы на нативной КТ.

- "Blend sign" ("признак смешения") – сочетание участков разной плотности в гематоме.

- "Island sign" ("островковый признак") – мелкие отдельные очаги кровоизлияния вокруг основной гематомы.

*Транексамовая кислота** (B02AA02) при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии по сравнению с плацебо или открытым контролем не оказывала статистически значимого влияния на смертность или зависимость от посторонней*

*помощи на 90-й день, а также на смертность к 90-му дню; однако транексамовая кислота** (B02AA02) в некоторой степени предотвращала рост гематомы через 24 часа по сравнению с плацебо или открытым контролем* [121].

Коррекция отека головного мозга и повышенного внутричерепного давления у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой

На течение гипертензивной ВМГ значимое влияние оказывает формирование отека мозга, которое может сопровождаться и повышением ВЧД. Это требует принятия мер по их коррекции.

- **Рекомендуется** у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой при ее объеме ≥15 мл, наличии признаков повышения внутричерепного давления >16-18 мм рт. ст. и отека головного мозга назначение растворов с осмодиуретическим действием (15% #маннитол** ((B05BC) 1,5-2,0 г/кг массы тела, который вводят инфузионно в течение 30 минут или 10% раствор натрия хлорида (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления, ОФС.1.8.0006), разовая доза 20-50 мл в центральную вену [122–125]. Необходимо контролировать осмолярность плазмы крови, при осмолярности более 320 мОсм/л проведение терапии неэффективно [126].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *влияние #маннитола** (B05BC) изучено в субанализе когорты пациентов INTERACT2, включившей 2839 пациентов* [124]. *Его назначение было безопасным, и частота возникновения нежелательных явлений в подгруппе пациентов, получавших #маннитол** (B05BC), не превышала их частоту у пациентов, не получавших #маннитол** (B05BC).*

- **Не рекомендуется** назначение дексаметазона** (H02AB02) при ВМГ в связи с отсутствием доказанного эффекта и повышением риска летального исхода [127].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Профилактика тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений

Одним из важных факторов, влияющих на течение острого периода гипертензивной ВМГ, является риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), который особенно высок у пациентов с выраженными двигательными нарушениями или не являющихся мобильными вследствие

иных причин. Особую сложность представляет профилактика ВТЭО при гипертензивной ВМГ, что требует оценки не только непосредственно риска ВТЭО, но и риска повторного кровотечения [128].

- **Рекомендуется** у пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой, которые имеют риск развития ВТЭО, профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей, начиная со дня поступления методом перемежающейся пневмокомпрессии и/или использование компрессионных изделий медицинского назначения (чулков) при отсутствии противопоказаний для их применения [129].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *применение только эластической компрессии нижних конечностей не уменьшает риски тромбоза глубоких вен нижних конечностей и не улучшает исходы заболевания* [129]. *Проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее перемежающуюся пневмокомпрессию в комбинации с* компрессионными изделиями медицинского назначения (чулками) *и использование только последних, показало значительное снижение риска тромбоза глубоких вен* [130]. *Однако использование компрессионных изделий медицинского назначения (чулков) может вызывать повреждение кожи* [131].

Перед началом перемежающейся пневмокомпрессии обоснованным является проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей для исключения уже имеющегося тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

- **Рекомендуется** профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов (B01AB Группа гепарина) или #нефракционированного гепарина натрия** (B01AB01) подкожно (5000 анти-Ха МЕ каждые 8 часов или 2500-5000 анти-Ха МЕ каждые 12 часов) в период не ранее 48 часов после появления клиники гипертензивной внутримозговой гематомы при отсутствии признаков продолжающегося роста гематомы и коагулопатии [126, 130, 132, 133].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *Рекомендованная доза #эноксапарина натрия** (B01AB05) 40 мг однократно в сутки подкожно. Дозы введения рассчитываются индивидуально на основании массы тела пациента. Согласно данным метаанализа, включившего 1000 пациентов ГИ из 4 исследований, рандомизированными из которых были 2* [133]*, раннее применение препаратов #эноксапарина натрия** (B01AB05) или #гепарина натрия***

(B01AB01) (спустя 1-6 дней после поступления) было связано со статистически значимым снижением частоты тромбоэмболии легочной артерии и незначительным увеличением объема гематомы. Требуется индивидуальный подход с учетом хирургического вмешательства и клинического состояния пациента с обязательным мониторингом гемостаза и динамики неврологического статуса.

Возобновление приема антитромботических средств пациентам с развившейся гипертензивной внутримозговой гематомой

У пациентов, перенесших гипертензивную ВМГ, получавших антиагрегантную/антикоагулянтную терапию по поводу других заболеваний или для профилактики сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и имеющих показания для назначения соответствующей терапии, следует рассматривать в качестве кандидатов для возобновления соответствующей терапии [134].

- **Рекомендуется** возобновление антиагрегантной терапии (B01AC) у пациентов, перенесших гипертензивную внутримозговую гематому, при сохранении показаний к данной терапии на фоне сопутствующих заболеваний [134,135].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *срок возобновления должен определяться индивидуально в каждом случае* [134]. *Существующих данных недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальные сроки возобновления антиагрегантной терапии. При их приеме риск возникновения повторных кровоизлияний был значительно меньше, чем положительный эффект от вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.*

- **Рекомендуется** у пациентов, перенесших гипертензивную внутримозговую гематому и имеющих в долгосрочной перспективе очень высокий риск ВТЭО, проводить возобновление приема антагонистов витамина К (B01AA) на индивидуальной основе с учетом оценки потенциальной пользы и риска повторного кровотечения [136–140].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *оптимальные сроки возобновления приема антитромботических средств не известны. В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на установление групп пациентов, у которых будет возможно возобновление приема антитромботических средств.*

3.1.2. Хирургическое лечение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой

Хирургическое лечение направлено на удаление ВМГ, устранение компрессии, дислокации головного мозга, разрешение обструктивной гидроцефалии [139,141–145].

- **Рекомендуется** хирургическое лечение по поводу удаления внутримозговой гематомы с учетом условий для хирургического лечения, наличия показаний и отсутствии противопоказаний, сроков и методов [139,141–145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Условия для хирургического лечения геморрагического инсульта

Для выполнения хирургических вмешательств операционная должна быть укомплектована в соответствие с действующими Приказами. Минимально инвазивные операции, такие как:

пункционная аспирация (А16.23.015 Пункция гематомы головного мозга, А16.23.017 Удаление гематомы головного мозга),

локальный фибринолиз (А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических препаратов),

эндоскопическая аспирация (А16.23.015 Пункция гематомы головного мозга, А16.23.017 Удаление гематомы головного мозга)

могут быть выполнены под локорегионарной анестезией (В01.003.004.002 Проводниковая анестезия).

Факторами риска неблагоприятного исхода при хирургическом лечении являются [8, 142, 143]:

-снижение бодрствования до сопора и ниже;

-объем внутримозговой гематомы более 50 $см^3$;

-массивное вентрикулярное кровоизлияние;

-поперечная дислокация 10 мм и более;

-деформация цистерн ствола мозга;

-рецидив кровоизлияния.

Показания и противопоказания к хирургическому лечению

- **Рекомендуется** удаление путаменальных и субкортикальных гематом (А16.23.017.009 Удаление гематом глубинных структур головного мозга, А16.23.017.007 Удаление гематом больших полушарий головного мозга) объемом более 30 $см^3$, вызывающих выраженный неврологический дефицит и/или

дислокацию мозга (смещению срединных структур более 5 мм или деформации цистерн ствола мозга) [8,147–151]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** удаление гематомы мозжечка (А16.23.017.008 Удаление гематом мозжечка) объемом более 10-15 см^3, диаметром более 3 см, вызывающей компрессию ствола мозга и/или окклюзионную гидроцефалию [8,147–151]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Не рекомендуется** выполнять только наружное вентрикулярное дренирование без удаления гематомы мозжечка ввиду возможного увеличения аксиальной дислокации мозга [8, 143–145].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** хирургическое лечение при кровоизлиянии в таламус, сопровождающимся гемотампонадой желудочков и/или окклюзионной гидроцефалией [8,148,149].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Целесообразность хирургического удаления гипертензивных гематом таламуса объемом более 10 см^3 и ствола, сопровождающихся грубым неврологическим дефицитом, обсуждается, и устоявшегося мнения на этот счет среди врачей-нейрохирургов пока нет* [141].

- **Не рекомендуется** хирургическое вмешательство при угнетении бодрствования до комы (по шкале комы Глазго - 7 баллов и менее) [8,147–151]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У больных в коме исходы не зависят от метода лечения (интенсивной терапии или хирургического вмешательства)* [146].

- **Не рекомендуется** проведение операции на фоне выраженной артериальной гипертензии (систолическом АД более 200 мм рт. ст.) [142, 144].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Относительным противопоказанием к операции является наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая и легочная патология в стадии суб- и декомпенсации, коагулопатии, сепсис)* [8].

Выбор сроков хирургического лечения

- **Рекомендуется** проводить экстренные операции пациентам с внутримозговой гематомой мозжечка объемом более 15 $см^3$, учитывая опасность компрессии ствола мозга и окклюзионной гидроцефалии [147, 148].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проводить экстренные операции пациентам с внутримозговой гематомой больших полушарий (субкортикальной и путаменальной локализации) при угнетении сознания до глубокого оглушения и сопора (по шкале комы Глазго – 9 – 12 баллов) ввиду развития дислокационного синдрома [147, 148].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** проведение операции в срочном порядке (в течение 72 часов от момента поступления в стационар) пациентам с внутримозговой гематомой больших полушарий при уровне сознания 13 – 14 баллов по шкале комы Глазго [146, 147, 156, 157].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *При компенсированном состоянии пациента, нормальном бодрствовании или его снижении не глубже оглушения, отсутствии признаков нарастания компрессии мозга, но высоких цифрах артериального давления (систолическое более 200 мм рт. ст.) во избежание трудностей с интраоперационным гемостазом и послеоперационного рецидива гематомы операцию целесообразно отложить до снижения и стабилизации АД. В ряде случаев на протяжении первых суток гематома может продолжать формироваться и склонна к рецидивам, поэтому проведение хирургического удаления гематом в первые 24 часа связано с повышенным риском рецидива кровоизлияния* [144, 151, 152].

Методы хирургического лечения

Некоторые операции могут быть дополнены **локальным фибринолизом (**A16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи

фибринолитических препаратов**)**. В случае его использования с учетом применения препаратов офф-лейбл необходимо проведение врачебной комиссии с указанием о необходимости данного вида лечения по жизненным показаниям. Наиболее изученным в РФ препаратом для локального фибринолиза является – рекомбинантная #проурокиназа**. Средняя доза на однократное введение – 50 000 МЕ, время экспозиции – 6-12 часов [160,161].

- **Рекомендуется** миниинвазивное удаление путаменальных и мозжечковых гематом (А16.23.017.009 Удаление гематом глубинных структур головного мозга, А16.23.017.008 Удаление гематом мозжечка) (с использованием методов эндоскопической аспирации – А16.23.015 Удаление гематомы головного мозга, локального фибринолиза – А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических препаратов, с использованием стереотаксической навигации – А16.23.023 Стереотаксические операции на головном мозге в случае отсутствия выраженного дислокационного синдрома, угрожающей жизни дислокации головного мозга по данным компьютерной томографии головного мозга [8,147–151,161].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии:

  При ВМГ базальных ядер объемом более 25-30 см^3 хирургическое вмешательство позволяет уменьшить летальность и улучшить функциональные исход [143, 155, 156].

  Операция может быть дополнена ***локальным фибринолизом (***А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических препаратов***)*** [8,147,161].

- **Рекомендуется** при выполнении экстренного хирургического вмешательства микрохирургическое удаление внутримозговой гематомы у пациентов с субкортикальными, путаменальными и мозжечковыми внутримозговыми гематомами с клиникой быстрого нарастания дислокационного синдрома ввиду наибольшего риска рецидива кровоизлияния в первые 24 часа и в необходимости достижения надежного хирургического гемостаза [149, 150, 157].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *При субкортикальных кровоизлияниях необходима микрохирургическая ревизия полости гематомы для удаления возможной*

ангиографически негативной мальформации, частота встречаемости которых может достигать 30% [157, 158].

- **Рекомендуется** миниинвазивное удаление субкортикальных гематом (А16.23.017.007 Удаление гематом больших полушарий головного мозга) с использованием методов эндоскопической аспирации – А16.23.015 Удаление гематомы головного мозга, локального фибринолиза – А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических препаратов, с использованием стереотаксической навигации – А16.23.023 Стереотаксические операции на головном мозге при наличии у пациента тяжелой соматической патологии [8,148,149,161].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Обязательным условием в этом случае является проведение церебральной ангиографии тотальной селективной и исключение сосудистой мальформации.*

При ВМГ субкортикальной локализации более 25–30 см^3 хирургическое вмешательство позволяет уменьшить летальность и улучшить функциональные исходы [142, 153, 159].

*Операция может быть дополнена **локальным фибринолизом (***А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических препаратов***)**.

- **Рекомендуется** проведение наружного дренирования желудочков или эндоскопической тривентрикулостомии пациентам с гематомой мозжечка малого размера (менее 10 см^3), сопровождающейся смещением и/или окклюзией IV желудочка или сильвиева водопровода с развитием окклюзионной гидроцефалии [8,148,149,161,168]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** мини-инвазивное удаление внутримозговой гематомы путем эндоскопической или пункционной аспирации, при необходимости (при признаках окклюзионной гидроцефалии) дополненные ликворошунтирующей операцией (эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка (тривентрикулостомия) или установка наружного вентрикулярного дренажа) при объеме внутримозговой

гематомы мозжечка 10 – 20 см^3, уровне сознания пациента 13 – 14 баллов по шкале комы Глазго [8, 147–149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** микрохирургическое удаление внутримозговой гематомы и декомпрессивная краниэктомия задней черепной ямки, дополненные ликворошунтирующей операцией (эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка (тривентрикулостомия) или установка наружного вентрикулярного дренажа) при объеме внутримозговой гематомы мозжечка более 20 см^3, уровне сознания пациента 8 - 12 баллов по шкале комы Глазго [8, 147–149].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** использование нейронавигации при проведении пункционной аспирации гематомы при удалении путаменальных, мозжечковых, вентрикулярных кровоизлияний [14, 145, 153, 154, 160–164].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** проведение пункционной аспирации и локального фибринолиза при путаменальных, таламических или смешанных внутримозговых гематом объемом 30-45 см^3 сопровождающихся выраженной очаговой неврологической симптоматикой [159, 160].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Не рекомендуется** проведение локального фибринолиза при позиционировании конца катетера вне центра внутримозговой гематомы [160,161].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** наружное дренирование боковых желудочков с проведением локального фибринолиза сгустков крови или их эндоскопическое удаление (при условии исключения сосудистой аномалии) при массивном кровоизлиянии в боковые желудочки [146, 159, 160, 165].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *При полной тампонаде обоих боковых желудочков рекомендуется установка двух наружный вентрикулярных дренажей в передние рога и введение в каждый из желудочков дозы 50 000 МЕ рекомбинантной #проурокиназы***.*

- **Рекомендуется** у пациентов с окклюзионной гидроцефалией проводить эндоскопическую тривентрикулостомию и/или наружное дренирование до регресса окклюзионной гидроцефалии и восстановления проходимости желудочковой системы [4, 160].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** дополнять установкой датчика внутричерепного давления пациентам с тяжелым состоянием (снижение бодрствования до сопора, выраженная соматическая патология), которое может потребовать длительной интенсивной терапии в послеоперационном периоде, вмешательство на гематоме [148,149].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Не рекомендуется** проведение открытого удаления путаменальных гематом в сочетании с первичной декомпрессивной трепанацией черепа, так как это сопряжено с высокими рисками плохих исходов [173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** отсроченная (вторичная) декомпрессивная трепанация черепа при субкортикальных и путаменальных гематомах у больных при нарастании отёка и поперечной дислокации головного мозга без рецидива кровоизлияния [173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.1.3. Послеоперационное ведение пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой

После операции пациент находится в отделении нейрореанимации / ПИТ / ОРИТ (*см. раздел 3.1.1. Интенсивная терапия пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой*)

- **Рекомендуется** выполнение компьютерной томографии головного мозга в течение 24 часов после хирургического лечение (контрольное исследование); каждые 24 часа в период проведения локального фибринолиза (А16.23.017.001 Закрытое дренирование гематомы головного мозга при помощи фибринолитических

препаратов); на 7 и 21 сутки после удаления дренажа, а также экстренно при ухудшении неврологического статуса [160,161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение мониторирования внутричерепного давления до его стойкой нормализации (менее 15 мм рт. ст.) для ВЧД-ориентированной интенсивной терапии [8, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2 Лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

3.2.1 Интенсивная терапия пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Ведение и лечение пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием до операции

Задачами консервативного лечения пациентов с САК в предоперационном периоде являются стабилизация состояния пациентов, профилактика рецидива САК, профилактика и лечение сосудистого спазма и ишемии мозга.

Общие рекомендации

- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК постельный режим с целью минимизации колебаний системного артериального давления и снижения риска рецидива САК [174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК анальгезия и/или седация при проведении всех манипуляций (НПВС (M01A), парацетамол** (N02BE01) или трамадол** (N02AX02) для снижения выраженности головной боли и болей другой локализации [17, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК поддержание нормотермии <38,0 [175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При упорной лихорадке необходимо исключить инфекционный генез. Лихорадка должна купироваться фармакологически или с применением систем внешнего охлаждения.*

- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК, находящимся в состоянии оглушения, сопора или комы, установка желудочного зонда из-за угрозы возможной аспирации и мочевого катетера для контроля темпа диуреза [174].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК назначение слабительных средств в клизмах для профилактики подъема внутричерепного давления и рецидива САК [174].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК, отмена антитромботических средств [116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** с момента поступления пациентов в остром периоде аСАК в стационар проведение перемежающейся пневмокомпрессии или использование компрессионных изделий медицинского назначения (чулков) для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений [128].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** всем пациентам в остром периоде аСАК поддержание уровня гликемии <10 ммоль/л [17, 168].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** рассмотреть необходимость профилактического применения противоэпилептических препаратов (#леветирацетама** (N03AX14) в/в 500 мг 2 раза в сутки; или #вальпроевой кислоты** (N03AG01) в/в 3-41,5 мг/кг/сут) у пациентов с одним из следующих признаков: субарахноидальное кровоизлияние из аневризмы средней мозговой артерии; тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess 3-5; рентгенологическая степень по шкале Fisher III-IV; очаг кровоизлияния, прилежащий к корковым структурам; гидроцефалия [177, 178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) – для #вальпроевой кислоты**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) – для #леветирацетама**

Комментарии: *длительность применения не более 7 суток.*

- **Рекомендуется** назначение противоэпилептических препаратов пациентов с развившимися эпиприступами в остром периоде (леветирацетам** (N03AX14) в/в 500-1000 мг х 2 р/сут; или вальпроевая кислота** (N03AG01) в/в 20-30 мг/кг/сут) [178].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *Режим дозирования:*

  *низкоинтенсивная терапия: монотерапия: леветирацетам** в дозе <2000 мг/сут (<1000 мг/сут при нарушении функции почек), вальпроевая кислота** в дозе ≤15 мг/кг/сут или средний уровень <75 мкг/мл;*

  *высокоинтенсивная терапия: более 48 часов леветирацетама** в дозе ≥2000 мг/сут (≥1000 мг/сут при нарушении функции почек), вальпроевая кислота** в дозе >15 мг/кг/сут или средний уровень ≥75 мкг/мл;*

  длительность применения не более 7 суток.

- **Рекомендуется** провести электроэнцефалографию с видеомониторингом в течение 24-48 часов пациентам с устойчивым снижением уровня бодрствования или нарушением сознания для исключения бессудорожных приступов, если появление общемозговой симптоматики нельзя объяснить другими причинами [27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика повторного кровоизлияния

- **Рекомендуется** хирургическое выключение аневризмы из кровотока как основной метод профилактики повторного кровоизлияния [16, 17, 168].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** применение антифибринолитической терапии (B02AA) для рутинного лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика дыхательных нарушений

- **Рекомендуется** обеспечение SpO_2 ≥92 с дополнительной кислородной поддержкой при необходимости [27][173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** интубация трахеи и перевод пациента на ИВЛ при нарастании дыхательной недостаточности на фоне инсуфляции O_2 или развития неврологического ухудшения, требующего протекции дыхательных путей [123, 174].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Нормализация и стабилизации показателей системной гемодинамики.

- **Рекомендуется** поддерживать уровень систолического артериального давления (САД) в пределах <160 мм рт. ст. [16, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** для купирования эпизодов артериальной гипертензии использовать нимодипин** (C08CA06) или урапидил** (C02CA06) в дозировках, соответствующих инструкции к применению; решение об одновременном назначении пероральных гипотензивных препаратов принимается индивидуально.[16,17,136][181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  - **Рекомендуется** при возникновении артериальной гипотензии проведение инфузионной терапии (B05BB). При неэффективности – инфузия коллоидных растворов (B05AA), симпатомиметических препаратов (C01CA) (норэпинефрин**)[27,182,183].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Профилактика церебрального вазоспазма и ишемии мозга

- **Рекомендуется** применение блокаторов кальциевых каналов: нимодипин** (C08CA06) в таблетированной форме по 60 мг 6 раз в сутки каждые 4 ч (максимальная доза 360 мг) per os или через назогастральный зонд в течение 21 дня [16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При развитии у пациента артериальной гипотензии рассмотреть вопрос об отмене препарата.*

Применение других блокаторов кальциевых каналов, как и иных способов их введения (в/в) не рекомендуется [27, 177].

3.2.2 Хирургическое лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Показания к операции (влияние состояния пациента)

- **Рекомендуется** хирургическое лечение по поводу разорвавшейся аневризмы в остром периоде кровоизлияния независимо от срока кровоизлияния пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием при тяжести I-IV по Hunt-Hess [17, 178–181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** проведение операции на аневризме головного мозга пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде в течение первых суток после кровоизлияния при тяжести V по Hunt-Hess, при уровне сознания 8 баллов и более по Шкале комы Глазго, при наличии внутримозговой гематомы объемом 30 $см^3$ и более [17, 178–181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Не рекомендуется** проведение операции на аневризме головного мозга у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде при крайне тяжелом состоянии и уровне сознания 7 баллов и менее по шкале комы Глазго [178–180, 182–185].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в отдельных случаях решение о проведении операции у тяжелых пациентов принимается на основании врачебной комиссии.*

Сроки операции

- **Рекомендуется** проводить операции в течение 72 часов с момента выявления разорвавшейся аневризмы головного мозга и/или в течение 24 часов с момента поступления пациента в стационар с наличием нейрохирургической службы при отсутствии противопоказаний [17, 168, 178–181].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *у пациентов со сложными аневризмами (гигантскими, фузиформными, вертебробазилярной и параклиноидной локализации) на предоперационную подготовку может потребоваться более длительное время. При невозможности оказаний хирургической помощи на месте верификации диагноза показана транспортировка пациента в медицинские центры третьего уровня с возможностью нейрохирургической и эндоваскулярной помощью по неотложным показаниям.*

Выбор метода хирургического лечения

Существуют 2 альтернативных метода лечения аневризм головного мозга – **микрохирургический** и **эндоваскулярный**. Выбор метода лечения зависит от технической оснащенности центра и степени развития каждой методики в нем [27,186,192–200].

- **Рекомендуется** проведение микрохирургической операции пациентам с аневризмами супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии, перикаллезной артерии, передней соединительной артерии, средней мозговой артерии, задней нижней мозжечковой артерии [14, 16, 168, 194, 196].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *при невозможности по каким-либо причинам провести микрохирургическую операцию, следует рассмотреть возможность проведения эндоваскулярной операции.*

- **Рекомендуется** проведение эндоваскулярной операции пациентам с аневризмами развилки и ствола базилярной артерии, устья верхней мозжечковой артерии, устья передней нижней мозжечковой артерии, задней нижней мозжечковой артерии, офтальмического и коммуникантного сегментов внутренней сонной артерии, интракраниального сегмента позвоночной артерии [14, 16, 168, 196].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *при невозможности по каким-либо причинам провести эндоваскулярную операцию, следует рассмотреть возможность проведения микрохирургической операции.*

Операции у пациентов с множественными аневризмами

- **Рекомендуется** первоочередное выключение разорвавшейся аневризмы наиболее приемлемым (микрохирургическим или эндоваскулярным) способом [14, 16, 168].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Возможность выключения всех аневризм из кровотока за одно хирургическое вмешательство или в несколько этапов, в том числе, с комбинацией микрохирургических и эндоваскулярных вмешательств, решается индивидуально в каждом конкретном случае.*

Прямые микрохирургические вмешательства на аневризме в остром периоде

- **Рекомендуется** микрохирургическое выключение аневризмы путем клипирования ее шейки или выключения несущей аневризму артерии при адекватном коллатеральном кровотоке [16, 168, 181, 197].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *при выключении вместе с аневризмой несущей артерии решение о необходимости дополнительной реваскуляризирующей операции или вынужденной декомпрессивной трепанации черепа принимается оперирующим врачом в зависимости от конкретной ситуации.*

- **Рекомендуется** все микрохирургические операции по поводу аневризмы головного мозга в остром периоде проводить под общим многокомпонентным эндотрахеальным наркозом [16, 197, 199].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** в первую очередь выключать из кровотока аневризму головного мозга, ставшую источником кровоизлияния [14, 16, 168].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** по возможности также одномоментно выключать из кровотока все доступные из одного хирургического доступа сопутствующие аневризмы [14, 16, 168].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *возможность одномоментного микрохирургического выключения аневризм в остром периоде кровоизлияния определяется врачом-хирургом во время*

операции, принимая во внимание состояние головного мозга, выраженность кровоизлияния и т. д.

- **Рекомендуется** широкая латеральная супраорбитальная краниотомия при типичных аневризмах передних отделов вилизиева круга или другой доступ в зависимости от локализации аневризмы (передний межполушарный, срединный субокципитальный, ретросигмовидный) [16, 181][173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Не рекомендуется** рутинное вскрытие конечной пластинки (lamina terminalis) как меры профилактики гидроцефалии при микрохирургической операции по поводу аневризмы головного мозга [206].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Контроль эффективности микрохирургической операции

- **Рекомендуется** после окончательного наложения клипсов вскрыть купол аневризмы [167, 181][173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Отсутствие кровотечения будет свидетельствовать о полном выключении дна аневризмы*.

- **Рекомендуется** интраоперационный контроль проходимости несущих аневризму артерий и функционально значимых ветвей посредством визуальной оценки области клипирования (через микроскоп и/или эндоскоп), ультразвукового исследования кровотока в артериях головного мозга или с помощью флюоресцентной видеоангиографии [168, 181, 200].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в послеоперационном периоде после микрохирургического выключения аневризмы из кровотока для оценки состояния пришеечной части и подтверждения радикальности ее клипирования проводят контрольные ангиографические исследования (КТА или ЦАГ)* [16, 181, 201]. *КТА – малоинвазивный метод исследования, с меньшей лучевой нагрузкой, для ее выполнения необходимо оснащение учреждения компьютерным томографом не менее 64 срезов. ЦАГ – более инвазивный метод – показан в случае невозможности выполнить КТ-ангиографию* [209].

При технической возможности рекомендуется выполнять КТА с опцией подавления артефактов от металла для минимизации артефактов от клипса с целью точной визуализации артерий в зоне клипса [210].

Интраоперационная санация базальных цистерн

- **Рекомендуется** проведение комбинированной санации базальных цистерн от крови с использованием цистернального дренирования в сочетании с интратекальным введением фибринолитического препарата (АТХ «B01AD Ферментные препараты») у пациентов с массивными формами кровоизлияния (III-IV ст. по модифицированной шкале Fisher, более 20 б. по Шкале Hijdra), оперированных микрохирургическим способом в первые 72 часа с момента кровоизлияния из аневризмы [211–214]

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии:

модифицированная шкала Fisher – см. ***приложение Г2****;*

шкала Hijdra – см. ***приложение Г6****;*

с учетом применения препаратов офф-лейбл необходимо проведение врачебной комиссии с указанием о необходимости данного вида лечения по жизненным показаниям!

- **Не рекомендуется** интратекальное введение фибринолитика (АТХ B01AD Ферментные препараты) при неполном выключении разорвавшейся аневризмы, наличии других не выключенных из кровотока аневризм, индивидуальной непереносимости (гиперчувствительность) к фибринолитическим препаратам (АТХ B01AD Ферментные препараты) [211].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *при интраоперационном введении фибринолитика (АТХ B01AD Ферментные препараты) процедуру следует выполнять после выключения разорвавшейся аневризмы из кровотока. Следует осуществлять визуальный контроль состоятельности гемостаза в конце микрохирургического этапа.*

- **Рекомендуется** при интратекальном применении фибринолитика (АТХ B01AD Ферментные препараты) введение #алтеплазы** в дозировке 1-5 мг [212].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** при интратекальном применении фибринолитика (АТХ B01AD Ферментные препараты) введение #рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы** в дозировке 1-2 мг [211].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при интраоперационном орошении базальных цистерн фибринолитический препарат (АТХ B01AD Ферментные препараты) следует развести физиологическим раствором натрия хлорида** в объеме 10 мл. При послеоперационном введении фибринолитика (АТХ B01AD Ферментные препараты) в цистернальный дренаж следует развести физиологическим раствором натрия хлорида** в объеме 5 мл.*

- **Рекомендуется** следить за герметичностью и стерильностью цистернальной дренажной системы [211].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** ежедневный контроль анализа СМЖ из цистернального дренажа [211].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *цистернальное дренирование целесообразно прекратить при снижении показателя эритроцитов в клиническом анализе СМЖ ниже 10000 кл в 1 мкл*

Эндоваскулярная операция

- **Рекомендуется** в первую очередь окклюзировать аневризму, ставшую источником кровоизлияния [180, 208, 209].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** по возможности также одномоментно окклюзировать сопутствующие аневризмы с высоким риском разрыва (неровные формы аневризматического мешка, дочерние расширения - дивертикулы) [216–218].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проводить все эндоваскулярные операции по поводу аневризмы головного мозга в остром периоде под общим многокомпонентным эндотрахеальным наркозом [16, 197, 198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** стремиться к полному выключению аневризмы из кровотока (I степень по классификации Raymond Roy). В случае невозможности тотальной окклюзии без риска закрытия несущей артерии следует остановиться на субтотальном выключении аневризмы из кровотока (II степень по классификации Raymond Roy) с последующим радикальным лечением в холодном периоде [212, 213, 222.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии:

  Оценка проводится по классификации Raymond Roy (см. ***приложение 19)*** [221].

Неполное выключение аневризмы из кровотока (II-III степень по классификации Raymond Roy) считается достаточным при отсутствии контрастирования предполагаемого места разрыва аневризмы (купол аневризмы, дивертикулы) и допустимым при отсутствии необходимых расходных материалов в медицинском учреждении, куда был госпитализирован пациент. Повторная более полная эмболизация проводится в холодном периоде. При сохранении высокого риска повторного разрыва пациенту показан перевод в специализированный федеральный центр.

- **Рекомендуется** окклюзия полости аневризмы микроспиралями эндоваскулярными для эмболизации в остром периоде кровоизлияния - (A16.12.041.002) [16, 179, 196, 223].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Баллон-ассистенцию (или поддерживающую эндоваскулярную окклюзию сосуда с помощью баллона - A16.12.041.003 согласно номенклатуре МУ) следует использовать при невозможности добиться устойчивого положения микрокатетера сосудистого в аневризме, сложности формирования плотного комплекса микроспиралей эндоваскулярных для эмболизацции в аневризме, необходимости проведения ангиопластики церебральных сосудов, высоком риске интраоперационного разрыва аневризмы. Возможно использование альтернативных методик, позволяющих сформировать устойчивый комплекс микроспиралей эндоваскулярных для эмболизацции в аневризме: двухкатетерная техника и использование временных ремоделирующих*

устройств. Возможна деконструкция несущей артерии при условии адекватного коллатерального кровотока [194,222–224].

- **Не рекомендуется** рутинное использование стент-ассистенции (или трансартериальной окклюзии полости аневризмы с помощью микроспиралей эндоваскулярных для эмболизации при поддержке стента (А16.12.041.004) (стент для сосудов головного мозга металлический непокрытый***) в остром периоде разрыва аневризмы [225–227].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *использование ассистирующего стента для сосудов головного мозга металлического непокрытого*** в остром периоде разрыва аневризмы в медицинских центрах третьего уровня при условии полного устранения всех возможных источников интракраниального кровоизлияния и отсутствии необходимости открытого вмешательства. Имплантация при этом должна проводится на фоне в/в введения ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов (АТХ B01AC Антиагреганты, кроме гепарина) с последующим переводом на пероральные антиагреганты, кроме гепарина, после операции. Отмена IIb/IIIa блокаторов (АТХ B01AC Антиагреганты, кроме гепарина) допускается не ранее чем через 2-4 часа после приема двойной антиагрегантной терапии* [225–227].

Контроль эффективности эндоваскулярной операции

- **Рекомендуется** проведение ангиографического исследования (магнитно-резонансная ангиография интракраниальных сосудов или церебральная ангиография тотальная селективная) через 3-6 месяцев после операции для исключения реканализации аневризмы [16, 188, 201].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *в случае наличия предпосылок ранней жизнеугрожающей реканализации пролеченной аневризмы возможно проведение контрольного обследования в ближайшее время.*

МРА интракраниальных артерий - неинвазивный метод исследования, не требующий введения контрастного средства, для его выполнения необходимо оснащение учреждения магнитно-резонансным томографом не менее 1,5 Тесла.

ЦАГ – более инвазивный метод – показан в случае невозможности выполнить МРА [228].

Другие хирургические вмешательства в остром периоде субарахноидального кровоизлияния

Установка наружного вентрикулярного дренажа

- **Рекомендуется** установка наружного вентрикулярного дренажа **(**A16.23.001 Пункция желудочка головного мозга, A16.23.047 Дренирование боковых желудочков головного мозга наружное) (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) всем пациентам с острой гидроцефалией и при наличии показаний (контроль внутричерепного давления, купирование внутричерепной гипертензии) у других пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [16, 222–226].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности *доказательств – 4)*

***Комментарии**: Наружный вентрикулярный дренаж **(**НВД) (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости*) устанавливается из стандартной точки Кохера в контралатеральное по отношению к основному хирургическому доступу полушарие. Желательно устанавливать НВД (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости*) в одну операцию, как первый этап перед краниотомией и клипированием аневризмы.*

*В случае эндоваскулярного вмешательства НВД (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости*) устанавливают в операционной сразу после окклюзии аневризмы до пробуждения пациента после наркоза.*

*Если при эндоваскулярной операции планируется стентирование и введение пациенту антиагрегантов, кроме гепарина, НВД (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости*) следует устанавливать перед вмешательством после вводного наркоза.*

- **Рекомендуется** установка наружных вентрикулярных дренажей **(**A16.23.001 Пункция желудочка головного мозга, A16.23.047 Дренирование боковых желудочков головного мозга наружное) (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) в оба боковых желудочка пациентам с выраженным внутрижелудочковым кровоизлиянием (10 – 12 баллов по шкале Graeb) [164, 223, 225].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** однократное внутривенное введение антибактериального препарата системного действия перед установкой наружного вентрикулярного дренажа **(**A16.23.001 Пункция желудочка головного мозга, A16.23.047 Дренирование боковых желудочков головного мозга наружное) (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости), если пациент не находится на системной терапии инфекционных осложнений другой локализации [233].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *антибактериальный препарат системного действия и доза устанавливаются внутренними протоколами, утвержденными в стационаре.*

- **Не рекомендуется** использование антибактериальных препаратов системного действия с профилактической целью на весь период наружного вентрикулярного дренирования [233].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** следить за герметичностью и стерильностью дренажной системы [227, 228].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** производить манипуляции с системой для сбора спинномозговой жидкости как можно реже [233].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** гипердренирование спинномозговой жидкости: верхняя точка дренажной трубки должна быть на 10-15 см выше наружного слухового прохода [222, 227, 230].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется местная обработка области установки НВД спиртсодержащими антисептическими растворами (D08AX Другие антисептики и дезинфицирующие

средства) с одновременной заменой фиксирующей стерильной повязки не реже 1 раза в 2-3 дня [233].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** проводить профилактических введений антисептиков (D08AX), антибактериальных препаратов системного действия (J01) в наружный вентрикулярный дренаж [227, 228, 230, 231].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным наружным вентрикулярным дренажем (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) проводить микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и/или молекулярно-биологическое исследование на условно-патогенные микроорганизмы, исследование уровня глюкозы, лактата в спинномозговой жидкости, общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости не реже 1 раза в 3 дня или при наличии клинических показаний (гипертермии, повышения воспалительных маркёров в крови, появления менингеальных симптомов, развития раневой ликвореи и т.д.) [227, 229][239].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** произвести одномоментное (без предварительного перекрытия на сутки) удаление наружного вентрикулярного дренажа (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) с герметичным ушиванием раневого канала [222, 227].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** вентрикулоперитонеальное шунтирование у пациентов с выраженной хронической постгеморрагической гидроцефалией аневризматического генеза [240].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Декомпрессивная трепанация черепа

Выделяют первичную (выполняется в ходе операции клипирования аневризмы) и вторичную (выполняется отсрочено) декомпрессивную трепанацию черепа (ДТЧ).

- **Рекомендуется** первичная декомпрессивная трепанация черепа пациентам в остром периоде субарахноидального кровоизлияния при наличии одного из факторов: 1) Hunt-Hess V, 2) дислокация срединных структур более 5 мм, 3) внутримозговая гематома более 30 мл, 4) признаки острой ишемии у пациентов с массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher III) на 4-8 сутки после кровоизлияния [15, 242, 244].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при проведении декомпрессивной трепанации черепа соблюдать следующие хирургические параметры* [15,242–244]*:*

ДТЧ выполняется со стороны полушария с наиболее выраженным отеком;

оптимальной является лобно-теменно-височная краниоэктомия;

размеры ДТЧ должны быть 12-15 см в переднезаднем направлении;

обязательна резекция чешуи височной кости до основания средней черепной ямки;

важным условием ДТЧ является пластика твердой мозговой оболочки (ТМО) с увеличением подоболочечного пространства для отекающего мозга, что достигается за счет вшивание фрагмента надкостницы или искусственных заменителей ТМО;

герметичное ушивание ТМО при ее пластике снижает риск послеоперационной ликвореи;

в ходе операции желательно не вскрывать лобную пазуху и воздухоносные ячейки височной кости и обеспечить надежный этапный и окончательный гемостаз.

Установка датчика для контроля внутричерепного давления

- **Рекомендуется** мониторирование внутричерепного давления всем пациентам после операции находящимся на продолженной мед. седации или в коме [120, 121, 181, 237].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Анестезиологическое обеспечение операций в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния

Цели наркоза при операциях на аневризмах головного мозга в остром периоде:

А. анестезия и анальгезия пациента во время операции;

Б. предотвращение повторного разрыва аневризмы на всех этапах операции до момента выключения аневризмы;

В. обеспечение релаксации мозга для облегчения хирургического вмешательства и уменьшения тракционного повреждения мозгового вещества;

Г. поддержание адекватной мозговой перфузии для профилактики ишемии мозга;

Д. профилактика послеоперационной боли, тошноты и рвоты.

<u>Общие рекомендации</u>

- **Рекомендуется** использование внутривенных препаратов для общей анестезии (*пропофол** (N01AX10) 1-1,5 мг/кг для индукции и 4-5 мг/кг для поддержания анестезии*) в комбинации с опиоидными анальгетиками (*фентанил** (N01AH01) в соответствии с инструкцией*) для индукции и поддержания анестезии [246–248][249].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Внутривенные препараты для общей анестезии, в частности пропофол** (N01AX10), обеспечивают более низкий уровень ВЧД, что может реализоваться в меньшем напряжении ткани мозга и создании более благоприятных условий для работы врача-нейрохирурга. Кроме того, пропофол** (N01AX10) обладает противоэпилептической и противорвотной активностью* [246–248].

- **Рекомендуется** поддержание интраоперационной нормотермии (с применением согревающих устройств) для обеспечения нормокоагуляции [241, 242, 250].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
- **Рекомендуется** регионарная анестезия скальпа (в точках выхода чувствительной корешков тройничного нерва на поверхность черепа; по линии кожного разреза; в местах установки шипов фиксирующей скобы) с помощью длительно действующих местных анестетиков (N01B) для обеспечения стабильности периоперационной гемодинамики [240, 243, 244].

  Уровень убедительности рекомендаций 4 (уровень достоверности доказательств – С)
- **Рекомендуется** периоперационная фармакологическая профилактика послеоперационной тошноты и рвоты [254].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** установка мочевого катетера всем пациентам при проведении операции в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния для измерения почасового диуреза после индукции [246, 247, 256].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется для коррекции повышенного внутричерепного давления в/в введение гиперосмолярных препаратов (АТХ B05BC Растворы с осмодиуретическим действием) (15% маннитол** (B05BC01) в соответствии с инструкцией) [257]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *предпочтительно вводить препараты в центральную вену, с высоким темпом (в течение 10-15 мин). Инфузию следует начинать в момент кожного разреза.*

- **Рекомендуется** интраоперационное проведение ИВЛ, направленное на поддержание нормовентиляции, при обязательном капнографическом контроле ($PaCO_2$ = 33-35 мм рт. ст.) [250, 251, 258].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *стабильный уровень $PaCO_2$ обеспечивает стабильное кровенаполнение мозга и стабильное ВЧД, нормовентиляция оставляет резерв для возможного снижения ВЧД на основе гипервентиляции. Важно учитывать, что при нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока в условиях вазоспазма у пациентов с тяжелым САК, даже незначительный подъем $PaCO_2$ влечет за собой скачок ВЧД. По этой причине безвентялиционные периоды (при интубации или пробуждении) должны быть как можно короче.*

- **Рекомендуется** интраоперационный гликемический контроль для предотвращения тяжелых гипергликемии и гипогликемии, ассоциированных с ухудшением клинического исхода [252, 253, 260].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** использование тромбоэластографии (при возможности её выполнения) при подозрении на интраоперационные системные нарушения гемостаза [262].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *Комментарии: при отсутствии возможности оценки тромбоэластографии (ТЭГ, РОТЕМ), состояние системы гемостаза может быть оценено по результатам определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, исследования уровня фибриногена в крови*

- **Рекомендуется** пробуждение всех пациентов в остром периоде САК в отделении реанимации [255, 256, 264].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** раннее пробуждение и экстубация пациентам с Hunt-Hess I-II, у которых не было осложнений во время операции, для своевременной оценки неврологического статуса [246, 255, 263].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  <u>Управление системной гемодинамикой</u>

  - **Рекомендуется** установка катетера венозного центрального (МУ 260000) пациентам с Hunt-Hess III – V, признаками вазоспазма (вне зависимости от тяжести состояния по Hunt-Hess), оперированным в 1-3 сутки субарахноидального кровоизлияния (вне зависимости от тяжести состояния по Hunt-Hess) [246, 255].

    Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прямое инвазивное непрерывное измерение АД в интраоперационном периоде, начатое до индукции анестезии (либо частое неинвазивное измерение АД на периферических артериях при невозможности установки артериальной линии), для профилактики и своевременной коррекции нестабильной гемодинамики [266].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** поддержание эуволемии (Hct >30%) в течение всей операции [258, 260].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Учитывая высокую частоту гиповолемии, может потребоваться форсированная инфузионная терапия уже в начале операции*.

- **Рекомендуется** коррекция интраоперационной гипотензии для профилактики вторичного повреждения мозга [261, 263, 270]**.**

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *начало инфузии кардиотонических препаратов (АТХ С01СА Адренергические и дофаминергические средства) (например, норэпинефрин** (С01СА03)) при устойчивом снижении среднего АД ниже 60-65 мм рт. ст. позволяет снизить риск повреждения органов, чувствительных к ишемическому повреждению (мозг, сердце, почки). Особенно важно не допускать гипотонии на этапах временного клипирования артерий. При проведении интраоперационного мониторинга ВЧД следует ориентироваться на уровень ЦПД не менее 60 мм рт. ст.*

- **Рекомендуется** коррекция устойчивой гипертензии для профилактики повторного кровоизлияния [263, 264].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *целесообразно избегать устойчивого повышения систолического АД выше 160-180 мм рт. ст. в интраоперационном периоде, корректируя гипертензию с помощью блокаторов кальциевых каналов (например, нимодипин**) (С08СА), альфа-адреноблокаторов (например, урапидил**) ((С02СА), органических нитратов (С01DA) и др., с учетом необходимости поддержания ЦПД, достаточного для перфузии мозга.*

3.2.3. Послеоперационное ведение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием после выключения аневризмы из кровотока

Основные задачи интенсивной терапии пациентов после выключения аневризмы - коррекция послеоперационных осложнений (церебральных и соматических). Наиболее частыми церебральными причинами тяжелого послеоперационного течения являются: прогрессирующий ЦВ, отсроченная церебральная ишемия и отек головного мозга, развитие арезорбтивной гидроцефалии. Ведение и лечение пациентов после операции осуществляется по тем же принципам, что и до операции, однако имеются особенности.

Базовые принципы интенсивной терапии

- **Рекомендуется** поднятие головного конца кровати на 30° [123, 265, 266].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** раннее начало энтерального питания (в течение 24-48 часов) после операции [123, 275].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** профилактика пролежней для маломобильных пациентов (повороты пациентов в кровати, матрас противопролежневый, гигиена) [123, 276].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика тромбоза вен нижних конечностей и венозной тромбоэмболии

Рекомендуется профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (B01AB Группа гепарина) подкожно в период не ранее 24 часов после микрохирургического или эндоваскулярного выключения аневризмы [128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Решение о конкретном сроке начала антикоагулянтной профилактики и выбор дозы определяется индивидуально, с учетом особенностей нейрохирургического вмешательства.*

- **Рекомендуется** перемежающаяся пневмокомпрессия или компрессионные чулки при наличии у пациентов противопоказаний к назначению НМГ (B01AB Группа гепарина) [17, 129, 131].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Управление параметрами системной гемодинамики и волемией после выключения аневризмы из кровотока

- **Рекомендуется** незамедлительная коррекция артериальной гипотензии на любом этапе лечения [17, 32].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется введение жидкости для достижения и поддержания эуволемии, определяемой как положительный ежедневный водный баланс в 500-750 мл [273], предпочтение следует отдавать сбалансированным кристаллоидным растворам (B05BB Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) [17, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Коррекция анемии

- **Рекомендуется** проведение трансфузии эритроцитарной массы (B05AX) при показателях гемоглобина 7 г/дл и ниже [127, 175, 265].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Респираторная поддержка

- **Рекомендуется** поддерживать SpO_2 ≥92% [123, 176].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** достигать целевых параметров ИВЛ: $PaCO_2$ =35-45 мм рт. ст., PaO_2 ≥80 мм рт. ст. [123, 181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** ранее выполнении трахеостомии при прогнозируемой длительной ИВЛ [123, 181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Контроль концентрации натрия крови

- **Рекомендуется** пациентам с аневризматическим САК поддержание значений натрия плазмы в нормальных пределах (135-145 ммоль/л). Рекомендуется коррекция гипонатриемии при концентрации натрия плазмы <135 ммоль/л [123, 181].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Гипонатриемия может развиваться как в результате синдрома неадекватной секреции вазопрессина (SIADH), так и при мозговом сольтеряющем синдроме (CSW)* [279]. *Пациенты с SIADH эуволемичны, гипонатриемия развивается на фоне задержки воды. Ограничение жидкости нежелательны у пациентов с аневризматическим САК. При CSW гипонатриемия вызвана потерями Na на фоне избыточной секреции натрийуретических пептидов. Для CSW характерен повышенный темп диуреза. Основным отличием SIADH и CSW является повышенный темп диуреза при CSW.*

- **Рекомендуется** пациентам с SIADH осуществлять внутривенную инфузию 3% натрия хлорида (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления, ОФС.1.8.0006) со скоростью 1-3 мл/кг, до достижения нормальных значений натрия плазмы (контроль натрия через 2 часа после начала инфузии, затем каждые 2 часа до достижения целевых значений) [16, 270].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** пациентам с CSW для коррекции гиповолемии и поддержания эуволемии проводить инфузионную терапию 0,9% натрия хлорида** (B05BB01). При выраженной гипонатриемии 0,9% натрия хлорида** (B05BB01) комбинируется с 3% натрия хлорида (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления, ОФС.1.8.0006), и назначается #флудрокортизон** (H02AA02) 0,3 мг/сут. [16, 184, 280].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Осуществление наружного вентрикулярного дренирования

- **Рекомендуется** контролировать адекватное функционирование НВД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) [188].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** перекрывать НВД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) во время любых позиционных изменений, транспортировки пациента и т.д. [181, 228, 229].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)
- **Рекомендуется** использовать комплекс мер, направленных на стандартизацию установки, использования, ухода за НВД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) для снижения частоты развития дренаж-ассоциированных вентрикулитов [236].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *установка НВД (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости *) проводится в*

стерильных условиях операционной, накладывают фрезевое отверстие в стандартных точках (точка Кохера, точка Денди), проводят пункцию переднего или заднего рога бокового желудочка, вентрикулярный конец дренажа погружается на глубину 5-7 см, наружный конец дренажа выводится через контрапертуру, фиксируется к коже швами, присоединяется к стерильному ликвороприемнику (резервуар люмбальный) [283]. *См. раздел «Установка наружного вентрикулярного дренажа».*

Профилактика и терапия церебрального вазоспазма и ишемии головного мозга

Тактика у пациентов в сознании, при стабильном неврологическом статусе

- **Рекомендуется** провести ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования (ТКДГ) пациентам с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием не реже одного раза в сутки до начала стабилизации ЛСК (примерно 10-14 сутки после САК) [17, 181, 2288].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** динамическое наблюдение состояния пациента при показателях средней ЛСК в СМА 120-200 см/сек и индексе Линдегаарда 3-6) [27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** проведение гипердинамической терапии церебрального вазоспазма при показателях средней ЛСК в СМА >200 см/сек и/или индексе Линдегаарда >6 [17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Тактика при ухудшении неврологического статуса у пациентов в сознании

- **Рекомендуется** дифференциальная диагностика причин нарастания неврологической симптоматики [17, 181, 273].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Дифференциальная диагностика ЦВ и развития отсроченной церебральной ишемии проводится на основании:*

а. Клинической картины: отсроченная церебральная ишемия определяется как возникновение новых очаговых неврологических нарушений или снижение не менее чем на 2 балла по шкале комы Глазго (либо по общему баллу, либо по одному из его отдельных компонентов, таких как открывание глаз, речь или двигательный ответ с любой

стороны). Это должно длиться не менее 1 часа, не проявляться сразу после выключения аневризмы и не объясняться другими причинами [273, 274].

б. Методов нейровизуализации: КТ головного мозга, КТА, КТ-перфузия головного мозга, ЦАГ. Проявления ЦВ и ишемии будут подтверждаться очагами пониженной плотности, соответствующих определенным сосудистым бассейнам на КТ, зонами гипоперфузии по данным КТ-перфузии головного мозга (снижение церебрального кровотока менее 25 мл/100 г/мин, снижение церебрального объема крови менее 1,5мл/100г и/или повышение среднего времени прохождения более 6,5 секунд), визуализацией церебрального спазма при КТА (ЦАГ). Тяжелый ангиоспазм - сужение не менее 70% от исходного уровня по ангиограммам при ЦАГ или КТА [106, 274, 275]. *Также исключаются другие причины ухудшения: интракраниальная гематома, гидроцефалия и др.*

в. Экстренной ТКДГ: увеличение средней скорости кровотока по СМА более чем на 50 см/сек за 24 ч, или средняя ЛСК превышает 200 см/сек в СМА или индекс Линдегаарда >6 [287].

- **Рекомендуется** начало гипердинамической терапии церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, если вышеуказанные методы диагностики не могут быть доступны в течение 1-2 ч [17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Тактика у пациентов без сознания и/или в условиях медикаментозной седации

- **Рекомендуется** проводить ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования (ТКДГ) не реже одного раза в сутки [17, 181, 275].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести экстренную ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования (ТКДГ) при появлении признаков, указывающих на нарастание церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии [17, 272, 276].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *косвенными признаками нарастания ЦВ и отсроченной церебральной ишемии у пациента в бессознательном (седатированном) состоянии являются: снижение оценки неврологического статуса по ШКГ на 1 или более баллов,*

появление асимметрии зрачков, любого дополнительного очагового неврологического дефицита, триады Кушинга, повышение ВЧД при наличии мониторинга.

ЦВ и развитие отсроченной церебральной ишемии подтверждается:

А. ТКДГ

Б. Методами нейровизуализации: КТ головного мозга, СКТ АГ, СКТ перфузии, ЦАГ.

Гипердинамическая терапия церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии

Рассматривается как первый этап терапии ЦВ и отсроченной церебральной ишемии [288]. Заключается в повышении среднего АД для улучшения церебральной перфузии. Терапия включает применение вазопрессорных препаратов (АТХ С01СА Адренергические и дофаминергические средства) (норэпинефрина**(С01СА)), на фоне поддержания эуволемии комбинацией кристаллоидных (В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) или коллоидных (В05АА Кровезаменители и препараты плазмы крови) растворов (р-р #альбумина человека** (В05АА)) [17, 184].

При снижении сердечного выброса рекомендовано использовать препараты с инотропным действием (добутамин** (С01СА))), при отсутствии эффекта от изолированного применения вазопрессоров (АТХ С01СА Адренергические и дофаминергические средства) или снижении сердечного выброса. При проведении гипердинамической терапии возможно развитие легочной гипертензии, отека легких, гипергидратации пациента, нарушения сократимости миокарда и сердечного ритма. Необходимо проведение эхокардиографии при подозрении на кардиальные осложнения. Увеличение показателя тропонина, а также электрокардиографические признаки ишемического повреждения являются поводом незамедлительной коррекции целевых параметров среднего АД, консультации врачом-кардиологом.

Рекомендованный алгоритм гипердинамической терапии:

- **Рекомендуется** внутривенное непрерывное введение 0,9% натрия хлорида** (или сбалансированного кристаллоидного раствора**) (В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) внутривенно непрерывно 30 мл/кг в сутки [182].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
- **Рекомендуется** достижение систолического АД 160-200 мм рт. ст. [289]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение #альбумина человека** (B05AA) при снижении альбумина в крови менее 30 г/л [290].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий: *рекомендуемые дозы для 25% #альбумина человека**: 0.625 г/кг в сутки в течение 7 дней; 1.25 г/кг в сутки в течение 7 дней; 1.875 г/кг в сутки в течение 7 дней; 2.5 г/кг в сутки в течение 7 дней*
- **Рекомендуется** применение адренергических и дофаминергических средств (C01CA) для повышения АД [17]. [275][276]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** для быстрого восстановления и поддержания АД при остром его снижении применение норэпинефрина** (C01CA) в дозировках, соответствующих инструкции к применению [17]. [275][276]

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
- **Рекомендуется** при острой сердечной недостаточности и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (сниженной сократительной способности миокарда) использование добутамина** (C01CA) в дозировках, соответствующих инструкции к применению [17]. [275][276]

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Эндоваскулярное лечение церебрального вазоспазма методом интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов после выключения аневризмы

- **Рекомендуется** прямая церебральная ангиография при выявлении тяжелого церебрального вазоспазма на основании клиники и по данным ультразвуковой допплерографии транскраниальных артерий методом мониторирования (ТКДГ) [292–294].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Признаки тяжелого ЦВ: средняя линейная ЛСК в М1 СМА по данным ТКДГ более 200 см/сек или индекс Линдегаарда >6; появление очагового неврологического дефицита и снижение уровня бодрствования.*

- **Рекомендуется** интраартериальное (эндоваскулярное) введение блокаторов кальциевых каналов (БКК) в бассейн ВСА при признаках тяжелого ЦВ и неэффективности медикаментозных методов лечения при наличии технической возможности [293–295].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *С учетом применения препаратов офф-лейбл необходимо проведение врачебной комиссии с указанием о необходимости данного вида лечения по жизненным показаниям!*

- **Не рекомендуется** интраартериальное введение БКК при неполном выключении разорвавшейся аневризмы, обширном (распространяющемся на несколько долей) ишемическом очаге в бассейне спазмированной артерии, выраженном инфекционно-воспалительном процессе (менингит, пневмония, сепсис и др.), остром повреждении почек или выраженной хронической болезни почек, выраженных кардиологических нарушениях (острый или недавно перенесенный инфаркт миокарда, A-V блокада 2-3 степени, выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин), трепетание предсердий или мерцательная аритмия), индивидуальной непереносимости (гиперчувствительность) к препаратам из группы БКК или к контрастному веществу [293–295].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** введение в один каротидный бассейн дозы 50-100 мг #верапамила** или 1-2 мг #нимодипина** пациентам при проведении интраартериального введения БКК [294, 295].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: Для терапии используются: #верапамил** (C08DA01) 0,25 мг/мл (5 мг на 25 мл 0,9% натрия хлорида** (B05BB01)) со средней скоростью 10 мл/мин или #нимодипин** (C08CA06) 0,01 мг/мл (после разведения 0,9% натрия хлорида** (B05BB01)). Инфузия проводится в ВСА медленно. Скорость введения зависит от показателей гемодинамики и ВЧД.

Процедура интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов может выполняться многократно, в соответствии с показаниями и в зависимости от состояния больного, с интервалом не менее 8 часов.

- **Не рекомендуется** интраартериальное введение БКК при повышении ВЧД более 18-20 мм рт. ст. [293–295].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Интраартериальное введение БКК сопровождается временным (на 10-30 мин) подъемом ВЧД, которое снижается до исходного уровня самостоятельно. У больных с ВЧД выше 18 мм. рт. ст. процедура несет риск аксиального смещения (вклинения). Если больной на момент процедуры находится в условиях медикаментозной седации, показан интраоперационный мониторинг ВЧД. При повышении ВЧД выше 18-20 мм рт. ст. может потребоваться осмотерапия и/или установка/открытие наружного вентрикулярного дренажа (*Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости*). При невозможности купирования высокого ВЧД, процедуру интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов прекращают.*

- **Рекомендуется** воздержаться от повторного интраартериального введения БКК при клиническом и ангиографическом улучшении состояния пациента [293–295].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Критериями прекращения интраартериального введение БКК являются наличие не менее двух факторов из нижеперечисленных:*

А. Улучшение неврологического статуса пациента.

Б. Снижение средней ЛСК по данным ТКДГ (менее 200 см/сек)

В. Отсутствие прогрессирования ЦВ, отмеченное при сопоставлении как минимум двух последовательных ангиографических исследований.

Внутричерепная гипертензия у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Мониторинг внутричерепного давления

Причинами внутричерепной гипертензии у пациентов с аневризматическим САК являются: масс эффект, оказываемый излившейся при кровоизлиянии кровью, гидроцефалия, отсроченная церебральная ишемия [296].

Незамедлительная установка НВД и дренирование спинномозговой жидкости (А16.23.001 Пункция желудочка головного мозга, А16.23.047 Дренирование боковых желудочков головного мозга наружное) (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) необходимо у

пациентов с аневризматическим САК, у которых отмечается снижение уровня бодрствования или нарушения сознания и признаки гидроцефалии и/или ВЧГ при проведении КТ исследования [297].

- **Рекомендуется** мониторинг внутричерепного давления тензометрическим методом через НВД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) при условии его адекватного функционирования [164, 283].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** при наличии технической возможности установка паренхиматозного датчика ВЧД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) пациентам с тяжестью состояния до операции по шкале Hunt-Hess 4-5 (ШКГ <9 баллов) или требующих продолженной медикаментозной седации с высоким риском развития церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии [122, 123, 298].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Общие принципы терапии внутричерепной гипертензии у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

- **Рекомендуется** начинать терапию внутричерепной гипертензии при внутричерепном давлении более 18-20 мм рт. ст. [122, 123, 298]**.**

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** возвышенное на 30 - 40° положение головного конца кровати [274].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)
- **Рекомендуется** выведение ликвора по НВД (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) у пациентов с НВД и повышением внутричерепного давления [16, 227, 229].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)
- **Рекомендуется** проведение седации пациентам, получающим интенсивную терапию, (пропофол** (N01AX10) в дозировках, соответствующих инструкции к применению, при необходимости - #дексмедетомидин (N05CM18) внутривенная

инфузия со скоростью 0,2-0,7 мкг/кг/ч с титром по эффекту), аналгезии (фентанил** (N01AH01) в дозировках, соответствующих инструкции к применению).[300][121, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) – для #дексмедетомидина

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) – для пропофола и фентанила****

Рекомендуется у пациентов с отеком мозга (и повышением ВЧД) проведение осмотерапии с использованием осмотических диуретиков (15% маннитол** ((B05BC Растворы с осмодиуретическим действием) в соответствии с инструкцией, или 10% раствор натрия хлорида (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления, ОФС.1.8.0006), разовая доза 20-50 мл в центральную вену [120, 124, 126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Не рекомендуется** проведение гипервентиляции у пациентов с повышением ВЧД и аневризматическим САК [121, 123].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** поддержание ЦПД ≥ 60 мм рт. ст [121, 123].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** при проведении осмотерапии контролировать волемический статус, темп диуреза и регулярно оценивать концентрацию натрия крови и осмолярность плазмы крови [17, 121].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** прекращение мониторинга ВЧД через 48-72 часа с момента нормализации ВЧД и прекращения интенсивной терапии, направленной на коррекцию ВЧГ [123, 285].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** вторичная ДТЧ при наличии признаков рефрактерной ВЧГ [3, 5, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рефрактерной считается ВЧГ, которая не поддается коррекции при консервативной терапии, и ВЧД остается выше 18-20 мм рт. ст.* [122,123,243,299].

Оценка исходов лечения пациентов

- **Рекомендуется** у пациентов, перенесших САК, проводить оценку исходов лечения по шкале исходов Глазго или модифицированной шкале Ренкина (Приложение Г) в сроки не ранее 6 мес после САК [16, 174, 175, 299].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *более ранняя оценка (при выписке пациента или в другие выбранные сроки) возможна как промежуточный этап.*

3.3 Лечение пациентов с артериовенозной мальформацией

3.3.1. Общие рекомендации

Существуют три метода лечения АВМ: микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и радиохирургия. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. При этом все они направлены на предотвращение кровоизлияний, для чего необходимо полное выключение мальформации из кровотока [95].

В остром периоде разрыва АВМ зачастую не требуется проводить хирургическое лечение самой мальформации ввиду невысокого риска повторного разрыва, тактика строится в основном исходя из объема интракраниального кровоизлияния, степени дислокации головного мозга и компрессии ликворопроводящих путей [31, 288].

- **Рекомендуется** при разрыве артериовенозной мальформации и супратенториальной внутримозговой гематоме объемом менее 30 мл, субтенториальной внутримозговой гематоме объемом менее 15 мл, отсутствии окклюзионной гидроцефалии и выраженного мозгового отека проводить плановое лечение артериовенозной мальформации в специализированных нейрохирургических центрах, где возможен мультимодальный подход [95, 289]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** плановое лечение неразорвавшихся артериовенозных мальформаций в специализированных нейрохирургических центрах, где возможен мультимодальный подход [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3.2. Хирургическое лечение пациентов с артериовенозной мальформацией

- **Рекомендуется** выполнение экстренной нейрохирургической операции при разрыве супратенториальной артериовенозной мальформации с формированием внутримозговой гематомы объемом более 30 мл [290, 291, 305].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Экстренное хирургическое лечение возможно при ВМГ объемом менее 30 мл при наличии массивного перифокального отека с развитием поперечной дислокации более 5 мм или аксиальной дислокации.*

У пациентов старше 80 лет, при наличии грубой соматической патологии или при нарушении сознания до комы (3-8 балла по ШКГ) принимать решение о проведении экстренной нейрохирургической операции следует на основании врачебной комиссии с учетом рисков естественного течения заболевания и периоперационных осложнений [305].

- **Рекомендуется** выполнение экстренной операции при кровоизлиянии из субтенториальной артериовенозной мальформации при наличии внутримозговой гематомы мозжечка объемом более 15 мл [306].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У пациентов старше 80 лет, при наличии грубой соматической патологии или при нарушении сознания до комы (3-8 балла по ШКГ) принимать решение о проведении экстренной нейрохирургической операции следует на основании врачебной комиссии с учетом рисков естественного течения заболевания и периоперационных осложнений* [306].

- **Рекомендуется** экстренная установка наружного вентрикулярного дренажа **(**А16.23.001 Пункция желудочка головного мозга, А16.23.047 Дренирование боковых желудочков головного мозга наружное) (Система нейрохирургическая для наружного дренирования, дренирования и мониторинга спинномозговой жидкости) при разрыве артериовенозной мальформации и развитии окклюзионной гидроцефалии [305].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при выполнении экстренной операции удалять внутримозговую гематому вместе с артериовенозной мальформацией при небольших размерах мальформации, ее компактном строении, доступной локализации и высоком риске повторного разрыва [291, 306, 307].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** при проведении экстренного вмешательства удаление только внутримозговой гематомы без иссечения артериовенозной мальформации при мальформациях более 3 баллов по S-M [305].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** при выраженной внутричерепной гипертензии совместно с удалением внутримозговой гематомы выполнять декомпрессивную трепанацию черепа [291, 306, 307].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** выполнение отсроченной резекции или эмболизации артериовенозной мальформации (спустя 2-6 недель от кровоизлияния) при супратенториальной внутримозговой гематоме объемом менее 30 мл, субтенториальной внутримозговой гематоме менее 15 мл и отсутствии окклюзионной гидроцефалии [291, 295–297].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В специализированных нейрохирургических центрах с большим опытом экстренной сосудистой нейрохирургии возможно удаление АВМ в раннем периоде кровоизлияния* [307].

- **Рекомендуется** при наличии гемодинамических или интранидальных аневризм, локального варикоза или стеноза дренирующей вены и высокопоточных фистул проводить эмболизацию или резекцию разорвавшейся артериовенозной мальформации в ускоренном порядке из-за более высокого риска повторного разрыва таких мальформаций [297, 298, 309, 310].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Эмболизация артериовенозных мальформаций

- **Рекомендуется** выполнять предоперационную эндоваскулярную окклюзию сосудов артериовенозной мальформации (А16.12.053.001 согласно номенклатуре МУ) перед резекцией артериовенозной мальформации при ее полиафферентном кровоснабжении, наличии высокопоточных фистул и труднодоступном расположении [298, 299, 310, 311].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** при церебральной ангиографии тотальной селективной по поводу артериовенозной мальформации контрастирование всех сосудистых бассейнов [313].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Необходимо исследование обоих каротидных бассейнов (раздельно ВСА и НСА), а также ВББ из обеих ПА. Особое внимание следует уделить визуализации возможных источников кровоизлияния: потоковые и интранидальные аневризмы, артериовенозные фистулы в структуре АВМ, варикозно измененные дренирующие вены.*

- **Рекомендуется** при эндоваскулярной окклюзии сосудов артериовенозной мальформации (А16.12.053.001 Эндоваскулярная окклюзия сосудов артерио-венозной мальформации) 1-2 балла по S-M выполнять тотальную эмболизацию за один этап [314].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий: *при наличии в структуре АВМ прямой высокопотоковой фистулы возможно разбитие лечения на несколько этапов.*
- **Рекомендуется** эндоваскулярной окклюзии сосудов артериовенозной мальформации (А16.12.053.001 Эндоваскулярная окклюзия сосудов артерио-венозной мальформации) 3 балла и более по S-M проводить эмболизацию в несколько этапов [315].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Следует воздержаться от эмболизации более 60% крупных АВМ за один этап.*

- **Рекомендуется** использование адгезивных (клей медицинский тканевой синтетический, клей хирургический Glubran 2) и неадгезивных (система жидкая

эмболизирующая) эмболизирующих агентов при эндоваскулярном лечении артериовенозных мальформаций [315].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Радиохирургическое лечение артериовенозных мальформаций

- **Рекомендуется** дистанционное лучевое лечение (А07.23.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) разорвавшейся артериовенозной мальформации только при невозможности проведения микрохирургического и эндоваскулярного лечения [95].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** дистанционное лучевое лечение (А07.23.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) в случае неполной резекции или эмболизации артериовенозной мальформации [289, 302, 303].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** выполнение дистанционного лучевого лечения (А07.23.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) артериовенозной мальформации не ранее 6-12 недель после кровоизлияния [292, 302].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** выполнение динамических магнитно-резонансных томографий головного мозга для оценки степени облитерации артериовенозной мальформации после радиохирургии [317].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *При невозможности выполнения МРТ для динамической оценки радикальности закрытия мальформации допустимо проведение КТ-ангиографии.*

- **Рекомендуется** при тотальной окклюзии мальформации при магнитно-резонансной томографии головного мозга после радиохирургии выполнение церебральной ангиографии тотальной селективной для подтверждения радикальности ее облитерации [95, 305].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** повторное облучение артериовенозной мальформации при ее неполной облитерации через 3-5 лет после радиохирургии [315].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3.3. Послеоперационное ведение пациентов

- **Рекомендуется** ранее пробуждение и экстубация пациентов при небольших и средних артериовенозных мальформациях, а также при отсутствии хирургических осложнений [319].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пробуждение пациента после выполнения контрольной компьютерной томографии головного мозга при артериовенозной мальформации большого размера, а также при артериовенозной мальформации с интраоперационными осложнениями [319].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** мониторировать артериальное давление в послеоперационном периоде после выключения артериовенозной мальформации [25, 306].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** поддерживать систолическое артериальное давление менее 140 мм рт. ст. пациентам в послеоперационном периоде после выключения из кровотока артериовенозной мальформации [25, 306, 307]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** выполнять контрольную компьютерную томографию головного мозга в течение 24 часов после операции по поводу артериовенозной мальформации [25].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** для исключения остаточной артериовенозной мальформации после ее резекции выполнять компьютерно-томографическую ангиографию сосудов

головного мозга или церебральная ангиография тотальная селективная в течение 7 суток после операции [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при выявлении остаточной артериовенозной мальформации при послеоперационной церебральной ангиографии тотальной селективной выполнять дальнейшее ее выключение из кровотока при помощи резекции (А16.12.053 Удаление артерио-венозной мальформации), эмболизации (А16.12.053.001 Эндоваскулярная окклюзия сосудов артерио-венозной мальформации) или радиохирургии (А07.23.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) [95, 303, 304, 308].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Не рекомендуется** рутинное назначение антиконвульсантов после удаления артериовенозной мальформации [25].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)
- **Рекомендуется** назначение противоэпилептических препаратов в послеоперационном периоде пациентам с вновь развившимися эпиприступами [323].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Длительность терапии определяется индивидуально.*
- **Рекомендуется** продолжение противосудорожной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с эпиприступами в анамнезе [324][323]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** проведение услуг по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями центральной нервной системы при геморрагическом инсульте на

всех этапах лечения с целью улучшения исхода заболевания при консервативном и хирургическом лечении, выполнение лечебной физкультуры при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, и (или) лечебной физкультуры с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, и (или) постуральной коррекции, и (или) эрготерапии, и (или) медико-логопедического исследования при дисфагии, и (или) медико-логопедической процедуры при афазии, и (или) медико-логопедической процедуры при дизартрии не позднее 48 часов от момента поступления в стационар [325].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *реабилитация начинается не позднее 48 часов пребывания в палате интенсивной терапии (ПИТ) или в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и продолжается в госпитальном отделении неврологии или нейрохирургии до выписки из ЛПУ* [326–329]. *После этого пациент маршрутизируется на последующие этапы реабилитационного лечения в зависимости от степени восстановления жизнедеятельности и независимости в повседневной жизни, установленной в соответствии с градациями моделей Шкалы реабилитационной маршрутизации.*

В раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев) пациенту предоставляется 1-3 курса реабилитационного лечения в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с заболеваниями ЦНС в условиях круглосуточного, дневного пребывания или в амбулаторных условиях, в том числе с применением телемедицинских технологий.

В позднем восстановительном периоде (после 6 месяцев) решение о продолжении реабилитационной программы принимается в рамках региональных стандартов формирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) [329].

4.1 Реабилитация пациентов в остром периоде ГИ (3-28 сутки)

Помимо основного неврологического дефицита, формирующегося в результате первичного повреждении головного мозга в результате ГИ пациенты имеют высокий риск развития синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТС) как побочного эффекта специфической интенсивной терапии, в частности длительной иммобилизации, седации и искусственной вентиляции легких [326, 327].

Основными синдромами, формирующими картину ПИТС, являются:

✓ полимионейропатия критических состояний: диффузное снижение силы в конечностях;

✓ респираторная полимионейропатия, приводящая к удлинению сроков респираторной поддержки из-за слабости дыхательной мускулатуры и диафрагмы;

✓ снижение толерантности к нагрузкам (слабость);

✓ осложнения вынужденного позиционирования (bedrest и пронпозиция): травма плечевого сплетения, «свисающие» стопы и ранние подошвенные сгибательные контрактуры, пролежни;

✓ ортостатическая недостаточность при высаживании;

✓ нарушение пассажа мочи и склонность к уролитиазу;

✓ нарушению работы кишечника (констипация);

✓ осложнения наученного неиспользования (learned non-use): дисфагия из-за трахеопищеводного разобщения;

✓ делирий;

✓ хронизирующийся болевой синдром (мышечно-суставной, нейропатический);

✓ эмоционально-когнитивные нарушения (депрессия; снижение памяти);

✓ диссомния.

Это определяет необходимость профилактики ПИТС как базовой первичной технологии ранней реабилитации. Для этого используется технология «РеабИТ» [332], реализуемая силами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) отделения ранней медицинской реабилитации и первичного сосудистого отделения (ПИТ ПСО). В рамках данных рекомендация приводим основные тезисы и комментарии по особенностям их применения у пациентов с САК и ВМК.

- **Рекомендуется** оценка тяжести синдрома последствий интенсивной терапии каждые 24 часа с использованием индекса тяжести ПИТС членами мультидисциплинарной реабилитационной команды пациентам с геморрагическим инсультом в период пребывания в ОРИТ для его диагностики и динамики в ходе реабилитационного лечения [326, 329, 330].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Полный перечень клиниметрических шкал, нормативы значений и специальности членов МДРК, ответственных за контроль и интерпретацию данных по соответствующей шкале, представлены в соответствующих методических рекомендациях* [332]. *Расчет ПИТС индекса производится на основании суммирования ранжированных симптомов, установленных членами МДРК по своему профилю (**приложение Г16**). Сумма баллов в диапазоне от 0 до 10 отражает как факт наличия*

ПИТС, так и степень тяжести, и эффективность реабилитационных мероприятий. При интерпретации проявлений ПИТС следует учитывать, что такие модальности ПИТС, как двигательный дефицит, нарушение глотания, когнитивные нарушения, снижение гравитационного градиента, являются проявлением первичного поражения головного и спинного мозга. В этом случае их не следует включать в расчет. При дифференциальной диагностике двигательных нарушений фиксируются значимые симптомы на непораженной стороне, например, наличие полимионейропатии критических состояний подтверждайся, если на здоровой стороне сумма оценок силы не превышала 8 баллов. Преимущества других методов оценки тяжести ПИТС не доказано [335–338].

- **Рекомендуется** осуществлять профилактику развития синдрома последствий интенсивной терапии пациентам с геморрагическим инсультом, получающим помощь в условиях ОРИТ более 48 ч, вне зависимости от вида оперативного вмешательства, тяжести состояния и респираторного статуса для профилактики ПИТ-синдрома [326, 330].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *действующие руководства по лечению ГИ уклончивы* [5, 27] *в предложениях о сроках видах начала реабилитации, но настаивают на раннем начале. С позиции общей физиологии острой церебральной недостаточности профилактика синдрома наученного неиспользования обоснована как для ПИТС, так и острого очагового дефицита* [332].

- **Рекомендуется** проводить индивидуальную программу реабилитации в ОРИТ ежедневно, начиная с 3 суток от дебюта заболевания продолжительностью не менее 1 ч, но не более 3 ч с учетом статуса сознания и уровня мобильности пациента с геморрагическим инсультом для профилактики развития синдрома последствий интенсивной терапии [339].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *в зависимости от возможности участия пациента в реабилитационных мероприятиях (тяжесть состояния, уровень сознания) реабилитация проводится в активном, пассивном и активно-пассивном режиме. Программа реабилитации должна включать комбинацию методик кинезиологических маневров (позиционирования, вертикализации и мобильности, велокинетические нагрузки и электронейромиостимуляцию), а также практики медицинских психологов,*

специалистов по эргореабилитации (эргоспециалистов) и медицинских логопедов [326, 327].

- **Не рекомендуется** начинать реабилитационные мероприятия по мобилизации и вертикализирующему позиционированию в ОРИТ ранее 24 часов от дебюта заболевания или послеоперационного периода пациентам с геморрагическим инсультом, а также при наличии абсолютных и без учета относительных противопоказаний из-за риска нарушений церебральной гемодинамики и прогрессирования ангиоспазма [341, 342].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
- **Рекомендуется** прекратить реабилитационные процедуры при отклонении мониторируемых показателей от нормативных значений – развитии СТОП-сигналов пациентам с геморрагическим инсультом на любом этапе реабилитационного лечения с целью профилактики осложнений [330, 344].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при появлении противопоказаний СТОП-сигналов* (***приложение Б3***) *в момент вертикализации, мобилизации или любой другой реабилитационной процедуры, данную процедуру следует немедленно остановить. Если стоп-сигналы развились в момент вертикализации, ее следует прекратить и вернуть пациента к предшествующей позиции (опустить на 20°) или опустить до 0° без остановок на углах подъема. Контактным пациентам следует тщательно объяснять суть и ожидаемые ощущения от планируемой процедуры, чтобы не спровоцировать нежелательные вегетативные реакции, обусловленные страхом и неопределенность, с особенно у детей. Уровень доказательности приведенных признаков не превышает уровня С, но получение более качественных аргументов в данном контексте сложно из-за соображений неэтичности формирования контрольной группы в таких исследованиях.*

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом в ОРИТ проводить «тест поднятых ног» перед началом каждой сессии маневров мобилизации и вертикализирующего позиционирования для определения риска гемодинамических СТОП-сигналов при мобилизации и вертикализирующем позиционировании [318, 332, 333].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *с одной стороны, положительный «тест поднятых ног» (passive leg raising test) указывает на гиповолемию, которая при маневре вертикализации приведет к развитию ортостатической недостаточности, что при любом неотложном состоянии крайне нежелательно. С другой стороны, эту ситуацию не следует считать окончательным противопоказанием для мобилизации. Следует оценить причины и план восстановления эуволемии, после чего, получив отрицательный результат при повторном тестировании, возобновить реализацию реабилитационного плана.*

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом в первые сутки пребывания в ОРИТ проводить невертикализирующее позиционирование посредством изменения положения конечностей и туловища пациента по отношению к горизонтальной плоскости, в зависимости от статуса вертикализированности, не реже чем каждые 2 часа с перерывом на ночной сон для профилактики осложнений лечебной иммобилизации [333, 334]**.**

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в отличие от мобилизации, невертикализирующее* [332] *позиционирование не имеет абсолютных противопоказаний и должно использоваться с 1-х суток независимо от объема прочих модальностей ранней реабилитации дежурным медицинским персоналом. Позиционирование используется для гравитационной стимуляции при подъеме головного конца, поэтому головной конец всегда должен быть приподнят не ниже 30°. Пациентам помогают последовательно принимать позы лежа (на правом и/или левом боку или на спине), на приподнятом изголовье или сидя. При позиционировании следует непременно предусмотреть повороты на парализованные конечности для проприоцептивной стимуляции и профилактики синдрома «наученного неиспользования».*

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом в ОРИТ ежедневно проводить маневры вертикализации с последующим вертикализирующим позиционированием, начиная от высокого изголовья (30–60°) до положения сидя с опущенными ногами и стояния около постели, с целью пошагового восстановления гравитационного градиента [349].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Стояние – это лучшее положение тела для эффективного дыхания пациента и поддержания объема легких* [334, 336]. *Чем выше гравитационный градиент*

и продолжительность пребывания в нем пациента, тем ниже риск аспирации, пролежней, полимионейропатии, контрактур, патологической (болевой) сенситизации и прочих факторов ПИТС. Пациентам на спонтанном дыхании и ИВЛ в любых режимах следует стремиться к поддержанию максимально длительного вертикализирующего антигравитацию позиционирования на уровне гравитационного градиента, достигнутого при пассивной вертикализации. У контактных пациентов гравитационный градиент определяется по индивидуальному запросу пациента. Таких пациентов следует обучить наклонам вперед – в этом положении благодаря силе тяжести улучшается дренирование экскреции из задненижних сегментов легких. Процедуры вертикализации следует проводить 3 раза в день по 30 мин. Продолжительность процедуры зависит от переносимости, но должна составлять не менее 15 мин. В любой позиции голова должна быть в положении по средней линии для предотвращения затруднения венозного оттока, вторичного повышения внутричерепного и внутриглазного давления, а также нарастания патологического мышечного тонуса в паретичных конечностях [351].

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом в ОРИТ начать активно-пассивную мобилизацию, в том числе вертикализацию и вертикализирующее позиционирование, не ранее 24 часов, но не позже 72 часов от начала неотложного состояния либо непосредственно после установления факта отсутствия противопоказаний к началу или продолжению мобилизации с целью профилактики осложнений иммобилизации [327, 328, 341].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии*:* *ранняя мобилизация – элемент реабилитационного процесса для пациентов с инсультом в ОРИТ* [343]. *Мета-анализ данных показал шестнадцати исследований с участием 1757 пациентов с САК показала, что ранняя мобилизация улучшила показатель mRS при выписке (средняя разница -1,39, 95% ДИ от -2,51 до -0,28, I2= 86%) и через 3 месяца (средняя разница -1,10, 95% ДИ от -1,54 до -0,66, I2= 7%). Ранняя мобилизация была связана со снижением частоты церебральных вазопатий, как рентгенологических (ОШ 0,66, 95% ДИ от 0,45 до 0,96, I2 = 7%), так и клинических (ОШ 0,44, 95% ДИ от 0,27 до0,72, I2= 8%); 6% сеансов мобилизации включали нежелательные явления, в основном изменения гемодинамики. Продолжительность мобилизации рекомендуется составлять от 15 до 45 минут, разделенных на один, два или три раза в день. Основное внимание при ранней мобилизации должно быть уделено сидячей, стоячей и ходячей активности.*

- **Рекомендуется** пациентам с ГИ, начиная с 72 часов от начала заболевания, в зависимости от тяжести состояния проводить кинезиотерапевтические маневры мобилизации: активно-пассивные движения во всех суставах с растяжением, активно-пассивный велокинез, переходы в сидячее положение с поддержкой, баланс сидя, переходы в кресло, баланс стоя, шаги на месте для инициации процессов нейрорепарации и профилактики ПИТС [326, 329, 349].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *Мобилизация является одним из видов вмешательства в рамках реабилитации, которая облегчает передвижение пациентов и увеличивает расход энергии с целью улучшения исходов* [353].

Пассивная мобилизация [349] *для неконтактных пациентов представляет собой серию из 10 повторных пассивных движений (пассивная суставная гимнастика) в каждом из основных суставах с легчайшим растяжением (стретчингом) в крайних точках физиологического объема движений не менее 2-х раз в день. Также пассивная кинезиотерапия может выполняться с использованием велокинез с использованием прикроватного велоэргометра (9140790) для нижних /верхних конечностей с возможностью реверсивного движения и иных механотренажеров (140790), обеспечивающих циклические тренировки для отдельных суставов и имеющих сенсоры на определение вклада пациента при активно-пассивном режиме. Активная мобилизация предполагает обучение пациента и контроль за выполнением доступных самостоятельных движений во всех суставах (активная суставная гимнастика) в режиме 10 повторов 3-6 раз в день* [325, 340].

- **Рекомендуется** при проведении маневров вертикализации и мобилизации у пациентов с ГИ использовать дополнительные методы мониторинга состояния церебрального статуса: измерение регионального насыщения кислородом головного мозга (rSO2), своевременной фиксации стоп-сигналов в виде снижения скорости мозгового в результате нарастания ангиоспазма или внутричерепной гипертензии [355].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в отличие от других нозологических форм острой церебральной недостаточности при ГИ выше риск развития кортикальной ишемии и дислокационного синдрома, спровоцированными вертикализацией и двигательной активностью. Анализ*

наблюдений 148 пациентов с САК перед и во время мобилизации выявил критическое значение rSO, равное 57%, при котором есть риск осложнений, при этом изменения rSO_2 во время мобилизации не были связаны с изменениями жизненно важных показателей, что позволяет предположить, что rSO_2 является независимым стоп-сигналом.

- **Рекомендуется** использовать методики избирательной респираторной тренировки основных и вспомогательных мышц вдоха, в том числе специальные статические и динамические дыхательные упражнения, включая применение маневров мануальной или аппаратной (VEST) перкуссионной терапии, пациентам с ГИ на ИВЛ для профилактики респираторной полимионейропатии [342, 343]**.**

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *процедуры, направленные на снижение одышки, улучшение трахеобронхиального клиренса, тренировку скелетных мышц и поддержание уровня самообслуживания, показаны в период перевода пациента на самостоятельное дыхание или непосредственно после него, можно использовать выдох с применением положительного давления. Для этого целесообразно применение тренажеров стимулирующей спирометрии, устройств с высокочастотными интра-/экстрапульмональными колебаниями, электростимуляции диафрагмы и межреберных мышц. Использование респираторных практик реабилитации у нейрореанимационных пациентов не оказывает негативного влияния на уровень внутричерепного давления* [357]. *Для восстановления голосового дыхания и возможности вербальной коммуникации эффективно использование клапана голосового для трахеостомической трубки* [358], *который создает полезное сопротивление выдоху и способствует улучшению эмоционального статуса пациента* [345, 346].

- **Рекомендуется** включать в программу мобилизации дополнительный цикл кинезиотерапевтических процедур (велокинез, пассивная суставная гимнастика, стретчинг и пр.) на паретичную сторону продолжительностью на менее 20 минут не реже 2 раза в сутки пациентам с ГИ и гемипарезом любой степени выраженности, начиная с 72 часов после развития заболевания или послеоперационного периода, для профилактики развития синдрома наученного неиспользования [361][362].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** включать упражнения с индивидуально подобранным нарастающим уровнем градуированных отягощений: простой подъем конечностей, подъем конечностей с утяжелителями, преодоление сопротивления эластичных жгутов доступных контакту пациентам с ГИ для профилактики потери мышечной массы и снижения толерантности к нагрузкам [363].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *включение упражнений на сопротивление при условии адекватного белкового обеспечения не ниже 1,3 г/кг/сут* [364]*, позволяет сохранить мышечную массу в условиях вынужденной иммобилизации пациента в критическом состоянии. Без мышечной активности профилактика ПНМКС даже при достаточном белково-энергетическом балансе менее эффективна. Раннее начало энтерального питания снижает риск дальнейшего дефицита питания и поддерживает анаболические процессы. Одновременно необходимо планировать раннюю мобилизацию и физическую реабилитацию, Прогрессивный режим упражнений, от пассивной мобилизации до активных силовых тренировок, должен быть адаптирован к текущей функциональной способности пациента. Эта реабилитационная стратегия направлена на сохранение целостности скелетных мышц, улучшение нервно-мышечной функции и ускорение функционального восстановлен.*

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение инъекций ботулинического токсина типа А** в мышцы руки и/или ноги пациентам с ГИ при повышении тонуса более чем на 2 балла по шкале Эшворта, начиная с 72 часов после развития заболевания, с целью уменьшения спастичности и риска развития контрактур [364, 365].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** использование электростимуляции мышц пациентам с ГИ, находящимся в ОРИТ более 72 часов, в том числе в условиях искусственной вентиляции легких, для профилактики ближайших и долгосрочных осложнений ПИТС [367].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *электростимуляция мышц была исследована в качестве лечения для профилактики полимионейропатии критических состояний. Лечение включает минимальное движение суставов и не требует взаимодействия с пациентом. Лечение с*

помощью электростимуляции мышц, проводимое в ходе исследований, длилось 30–60 мин ежедневно в течение не менее 4 дней. В метаанализе [368] *с включением 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 576 пациентов, показали, что раннее использование электростимуляции мышц у пациентов в отделении интенсивной терапии позволило сократить время искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общий койко-день в клинике.*

- **Рекомендуется** проводить логопедические занятия (A 21.23.006) пациентам с геморрагическим инсультом, начиная с 72 часов пребывания в ОРИТ для профилактики связанных с постэкстубационной дисфагией аспирационных осложнений и подготовки к восстановлению нормативного трансорального питания [368, 375].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *частота постэкстубационной дисфагии у пациентов ОРИТ составляет 18,3% до выписки из ОРИТ, из которых до 80% сохраняют признаки дисфагии при выписке из стационара* [356, 357]. *При этом у 36% отмечена «тихая» аспирация. При наличии постэкстубационной дисфагии следует проводить мероприятия по восстановлению глотания под контролем медицинского логопеда МДРК* [358, 359]. *Сущность ранних занятий медицинского логопеда состоит в поддержании глотательного рефлекса в условиях, когда оно невозможно из-за эндотрахеальной интубации* [375].

- **Рекомендуется** проведение многокомпонентного нефармакологического вмешательства, включающего мобилизацию, оптимизацию анальгоседации, нормализацию сна, поддержание когнитивного статуса и уровня бытовой адаптации пациентам с ГИ в ОРИТ для снижения риска делирия [376–380].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *многокомпонентные вмешательства, осуществляемые МДРК ОРИТ, способны минимизировать риски когнитивных нарушений и делирия* [361, 364].

Основу профилактики делирия и прочих эмоционально-когнитивных нарушений составляет выполнение основных требований рекомендательных протоколов анальгоседации как основного приоритета в профилактике ПИТС [380][381][382,383].

Многокомпонентная реабилитационная программа профилактики содержит простые комплексы движений конечностями, циклы спонтанного дыхания, поддержание у пациента актуального уровня ориентированности в месте и времени, меры по обеспечению ночного сна, выполнение элементарных действий по самообслуживанию [384],*использование индивидуально подобранных музыкальных произведений не более 45 минут в сутки* [367, 370].

- **Рекомендуется** проводить программу гигиены сна, включающую использование глазных масок и беруш пациентам с геморрагическим инсультом, начиная с периода пребывания в ОРИТ, для сохранения циркадных ритмов и профилактики делирия [386–388].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *режим пребывания в ОРИТ, постоянный свет, разговор персонала, тревоги мониторов, звуки респираторов – все эти раздражители неизбежно влияют на качество сна. Между тем обеспечение сна в период пребывания в ОРИТ является способом снижения риска когнитивных нарушений, в том числе психомоторного возбуждения и делирия. Помимо этого, сохранение структуры сна позволяет поддержать позитивное эмоциональное состояние пациента, его мотивированность в участии в лечебно-реабилитационной программе, а также повышает толерантность к мышечной активности. Объединенный анализ исследований продемонстрировал общее снижение распространенности делирия по протоколу, способствующему сну* [389]. *Обязательным компонентом протоколов является создание оптимальной среды пребывания пациента для обеспечения нормального сна (естественные маркеры для сна – окно или регулировка свет/темнота, отказ от ночных процедур, регулярные перерывы в уходе на 60–90 мин). Не исключено применение медикаментозных модуляций сна* [387]

- **Рекомендуется** пациентам с ГИ при длительном пребывании в ОРИТ проводить занятия по восстановлению навыков самообслуживания в соответствии с возрастом и когнитивным статусом для профилактики бытовой дезадаптации [389, 390].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *отдельным разделом эмоционально-когнитивной реабилитации является эрготерапия. В условиях ОРИТ специалист по эргореабилитации (эргоспециалист)* [392] *обучает пациента простым повседневным бытовым действиям, обеспечивающим уход за своим телом (персональная гигиена, одевание, еда, пользование*

судном, альтернативная и дополнительная коммуникация). Значение эрготерапии в структуре РеабИТ состоит в том, что она способствует ускорению восстановления преморбидного паттерна жизнедеятельности (performance patterns) пациента, т. е. возврату к привычкам, режиму жизни, социальному статусу. Включение эрготерапии в реабилитационный комплекс позволяет сократить длительность пребывания в ОРИТ, у пациентов с хроническим критическим состоянием – время адаптации к спонтанному дыханию, предупредить развитие делирия.

4.2 Реабилитация пациентов в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта (до 180 суток)

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом с выявленным на 1-м этапе лечения продленным нарушением сознания в срок от 14 и не позднее 28 дней от начала заболевания или послеоперационного периода провести плановую очную или телеконсультацию со специалистами по хроническим нарушениям сознания реабилитационного центра 3-4 уровня для оценки статуса, корректировки лечения и определения маршрутизации [329,393,394].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом использовать шкалу реабилитационной маршрутизации (https://rehabrus.ru/materialyi/professionalnyie-standartyi/) для обеспечения этапности реабилитационного лечения [393].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом на 2-3 этапах реабилитационного лечения включать в индивидуальную реабилитационную программу все модальности нейрореабилитации, доказавшие эффективность при других формах очагового поражения головного мозга [395–398].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *основу ИПМР пациентов с ГИ должны составлять базовые процедуры, включающие занятия со специалистами по физической реабилитации (кинезиоспециалистами)* [380, 384, 385]*, медицинскими логопедами* [401]*, специалистами по эргореабилитации (эргоспециалистами)* [402] *и медицинскими психологами. Структура программы зависит от преобладающего домена нарушений жизнедеятельности, определяющего причину снижения независимости в повседневной*

жизни [403]. *На начальном этапе реабилитационные тренировки длятся не менее 45 минут в день, а соответствующее увеличение интенсивности тренировок помогает улучшить функциональные возможности пациента* [404]. *Занятия в соответствии с личными потребностями и целями пациента следует проводить 2-5 раз в неделю, не менее 45 минут в день и не менее 8 недель. Интенсивность реабилитационных тренировок должна подбираться индивидуально, при этом следует в полной мере учитывать физическую силу, выносливость и сердечно-легочную функцию пациента. Рекомендуется персонализировать значения параметров интенсивности упражнений на основе процента резерва частоты сердечных сокращений, процента максимальной частоты сердечных сокращений и воспринимаемой человеком силы.*

- **Рекомендуется** пациентам с ГИ при реабилитации на 3 этапе реабилитации использовать дистанционные занятия в телережиме для сокращения сроков адаптации к повседневной активности [390, 407].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *пациенты после инсульта должны иметь возможность получать регулярное и непрерывное медицинское наблюдение, а также возможность продолжения реабилитационного лечения в случае отсутствия транспортных возможностей для регулярного посещения отделений реабилитации. Занятия в домашних условиях создают у пациента ощущение комфорта и повышают приверженность пациентов к проводимым процедурам* [407]. *Кроме этого, телереабилитация способствует закреплению навыков, приобретенных пациентами во время пребывания в стационарных отделениях.*

- **Рекомендуется** пациентам с геморрагическим инсультом, проходящим 2-3 этапы медицинской реабилитации, проводить диагностику ПИТ-синдрома и включать его коррекцию в реабилитационные задачи для достижения преморбидного или максимально возможного уровня показателей активности, участия и качества жизни [408].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *более 75% пациентов, выписанных от ОРиТ имеют проявление синдрома последствий интенсивной терапии как барьера в структуре реабилитационного цикла, что предполагает необходимость обязательной диагностики этого состояния и включение в ИПМР специфического модуля основных и*

вспомогательных реабилитационных практик, ориентированных на его устранение и профилактику дальнейшего прогрессирования.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с ПИТ-синдромом пациентам на 2-3 этапах реабилитационного лечения с преобладанием нейромышечного домена проводить курс специфической адъювантной фармакологической модуляции #(Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** (N07N6E)) *для повышения эффективности реабилитационного лечения двигательных нарушений*[409][410–412].

  Уровень убедительности рекомендаций С **(уровень достоверности доказательств –** 3**)**

  Комментарии: *режим дозирования 10,0 внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 суток.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с ПИТ-синдромом пациентам на 2-3 этапах реабилитационного лечения с преобладанием домена эмоционально-когнитивных нарушений (лёгкими / умеренными когнитивными нарушениями) проводить курс адъювантной фармакологической модуляции *(Этилметилгидроксипиридина сукцинат**(N07N6E)) для повышения эффективности реабилитационного лечения* [410–412].

  Уровень убедительности рекомендаций С **(уровень достоверности доказательств –** 3**)**

Комментарии: *немногочисленные исследования фармакотерапии последствий ГИ не выявили значимых результатов. Длительной время изучалось применение флуоксетина** для профилактики депрессии и улучшения двигательной функции, но польза не доказана* [397, 398]. *Между тем, серия исследований, посвященной лекарственной терапии ПИТС в разные периоды реабилитации при ОЦН без субпопуляционного выделения ГИ показала, что дополнение реабилитационной программы медикаментами с направленным эффектом на двигательные нарушения (#Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** (N07N6E))* [411] *и на легкие / умеренные когнитивные нарушения (Этилметилгидроксипиридина сукцинат**(N002161/01))* [394, 396]*, обусловленные феноменом наученного неиспользования при ПИТ-синдроме, ускоряет их восстановление.*

- **Не рекомендуется** ограничивать пациентам, перенесших геморрагический инсульт, привычный образ жизни в части сексуальной и иной физической активности с целью сохранения качества жизни [415].

Уровень убедительности рекомендаций С **(уровень достоверности доказательств –** 4**)**

Комментарии: *у специалистов существует пробел в знаниях о сексуальной жизни после перенесенного инсульта, что приводит к тому, что эта тема редко затрагивается в беседах с пациентами. Многие люди боятся возвращаться к сексуальной активности после инсульта. Однако, по-видимому, при половом акте АД повышается лишь незначительно (до ≈140 мм рт. ст.) на короткое время, а затем оно восстанавливается до исходного уровня вскоре после начала половой жизни у здоровых взрослых. Не хватает знаний о физической подготовке после ICH. Например, неясно, как направлять людей после ICH в плане поднятия тяжестей (подъемы с использованием больших групп мышц по сравнению с малыми, тяжелые подъемы по сравнению с повторяющимися) и насколько и на какое время следует повышать артериальное давление. Кроме того, неясно, что следует посоветовать в отношении потенциального риска кровотечения, связанного с физической нагрузкой, когда артериальное давление достигает >300 мм рт. ст.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика геморрагического инсульта

- **Рекомендуется** контроль артериального давления, повышение физической активности, контроль веса тела, правильное питание, отказ от курения пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с целью профилактики развития мозговых сосудистых катастроф [16, 305].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** провести магнитно-резонансную ангиографию интракраниальных сосудов каждые 6 месяцев в течение 2 лет пациентам после радиохирургии [416].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** провести церебральную ангиографию тотальную селективную через 3-5 лет пациентам после радиохирургии для верификации облитерации АВМ [417–419]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При отсутствии полной облитерации решается вопрос о повторной радиохирургии или микрохирургическом удалении АВМ.*

Исследование является ключевым элементом стандартного наблюдения, поскольку оно:

1. *Достоверно подтверждает или исключает полную облитерацию (цель лечения).*
2. *Определяет дальнейшую тактику (наблюдение или повторное вмешательство).*
3. *Позволяет провести повторное лечение максимально эффективно и безопасно.*
4. *Соответствует международным клиническим рекомендациям.*

Лечение артериальной гипертензии

- **Рекомендуется** контроль и управление артериальным давлением пациентам с геморрагическим инсультом с целью предотвращения повторных кровоизлияний [402, 420].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В исследовании Biffi A. И соавт.* [421] *со средним периодам наблюдения 36,8 месяцев было определено, что повторные кровоизлияния чаще случаются при лобарном расположении гематомы (102 из 505 случаев), чем при нелобарном (44 из 640 случаев). Частота гематом у пациентов с недостаточным контролем АД составила 84 случая на 1000 человеко-лет, а при успешном контроле АД – 49 случаев на 1000 человеко-лет. Риск рецидива внутримозгового кровоизлияния составил 3,53 (95% ДИ 1,65-7,54), невнутримозгового – 4,23 (95% ДИ 1,02-17,52). Систолическое АД было ассоциировано с повышенным риском развития рецидива как лобарного кровоизлияния (ОР 1,21, 95% ДИ 1,02-1,76 при повышении АД на 10 мм рт. ст.), так и нелобарного кровоизлияния (ОР 1,54, 95% ДИ 1,03-2,30).*

- **Рекомендуется** снижение АД до 130 и 80 мм рт. ст. в долгосрочной перспективе пациентам с геморрагическим инсультом для предотвращения повторных кровоизлияний [309, 420].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В крупном проспективном когортном исследовании с участием 1145 пациентов с внутричерепной гематомой риск рецидива кровоизлияния был значительно выше у пациентов с САД ≥120 мм рт. ст. и ДАД ≥80 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, у которых САД <120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст.* [420]. *В исследовании PRoFESS (режим профилактики для эффективного предотвращения повторного инсульта) риск развития ВМГ во время наблюдения был выше у пациентов с САД ≥160 мм рт. ст. по сравнению с пациентами с САД от 130 до 139 мм рт. ст. (ОР*

2,07 [95% ДИ 1,22–3,51]), при этом обнаружена статистически незначимая тенденция к снижению частоты внутричерепной гематомы при САД <130 мм рт. ст. [422].

Антикоагулянтная терапия

- **Рекомендуется** возобновление терапии оральными антикоагулянтами (B01AA Антагонисты витамина К) в сроки 4-8 недель после развития гематомы пациентам с гипертензивной внутримозговой гематомой и неклапанной фибрилляцией предсердий с целью профилактики тромбоэмболических событий [136, 401, 404, 422, 423].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *До настоящего времени нет четкого понимания времени назначения оральных антикоагулянтов (B01AA Антагонисты витамина К) у пациентов со гипертензивной ВМГ и фибрилляцией предсердий* [424]. *Исследования, в которых пациентам назначали #варфарин**, ориентированы на срок старта терапии 4-8 недель после развития внутримозговой гематомы* [139]*, в исследовании APACHE-AF, среднее время старта терапии составило 46 дней, средний период наблюдения составил 1-9 лет (IQR 1,0-3,1; 222 человеко-лет), нефатальный инсульт или сосудистая смерть произошли у 13 (26%) участников, получавших #апиксабан** (годовая частота событий 12,6% [95% ДИ 6,7-21,5]) и у 12 (24%) в группе без антикоагулянтной терапии (11,9% [95% ДИ 6,2-20,8]; скорректированный ОР 1,05 [95% ДИ 0·48-2·31]; p=0,90)* [425]. *В открытом рандомизированном пилотном исследовании SoSTART оральные антикоагулянты (B01AA Антагонисты витамина К) назначались в среднем на 115 день (IQR 49–265). У 8% из 101 человека в группе начала приема оральных антикоагулянтов (B01AA Антагонисты витамина К) и у 4% из 102 человек в группе отказа от приема оральных антикоагулянтов (B01AA Антагонисты витамина К) наблюдались рецидивы внутричерепного кровоизлияния (скорректированный ОР 2,42 [95% ДИ 0,72–8,09]; p=0,152)* [423].

- **Рекомендуется** закрытие ушка левого предсердия (A16.12.041.007 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия) пациентам с фибрилляцией предсердий и геморрагическим инсультом, которым не подходит антикоагулянтная терапия, для снижения риска тромбоэмболических событий [290, 426].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Пациентам с ФП и нВЧК, которым не подходит антикоагулянтная терапия (например, не выключенная аневризма при САК) требует рассмотрения хирургической профилактики сосудистых событий.*

Два метаанализа исследования PROTECT-AF (WATCHMAN и исследования PREVAIL WATCHMAN сообщили, что частота ишемического инсульта, а также частота геморрагического инсульта и кровотечения была ниже в группе закрытием ушка левого предсердия (A16.12.041.007 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия), а сердечно-сосудистая смерть была схожей во всех группах лечения [304,426]. *У пациентов с анамнезом нВЧК и ФП данные небольшой, нерандомизированной, ретроспективной когорты также показала более низкую сердечно-сосудистую смертность, смертность от всех причин, риск геморрагического инсульта и крупные кровотечения события при закрытии ушка левого предсердия (A16.12.041.007 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия) по сравнению со стандартной медикаментозной терапией* [428].

Другие небольшие ретроспективные исследования сообщили о низких частотах событий, аналогичных частотам у пациентов без нВЧК и без ишемического инсульта или нВЧК в течение 30 дней после закрытия ушка левого предсердия (A16.12.041.007 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия) среди пациентов с диагнозом церебральная амилоидная ангиопатия [429].

- **Рекомендуется** раннее назначение антагонистов витамина К (с 6 по 14 день) пациентам с гипертензивной ВМГ и механическими клапанами в сердце для профилактики ишемических событий эмболического генеза [428, 430].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *В одном исследовании* [430]*, проведенном у пациентов с механическими клапанами в сердце, сообщалось, что, хотя число геморрагических осложнений значительно увеличивалось при возобновлении антикоагуляции в терапевтических дозах до 14-го дня после развития гипертензивной ВМГ, посчитанный совокупный риск кровотечения и тромбоэмболии позволял предположить, что антикоагуляция в терапевтических дозах может быть рассмотрена у пациентов с механическими клапанами уже на 6-й день после внутримозговой гематомы. Еще одно исследование* [431] *показало, что у пациентов с вспомогательными устройствами в левом желудочке возобновление антикоагуляции с помощью #варфарина** в среднем через 14 дней после кровоизлияния в мозг было связано с меньшим количеством*

смертельных и несмертельных тромботических осложнений, чем возобновление только антитромбоцитарной терапии, при одинаковой частоте рецидивов кровоизлияния в мозг.

Гиполипидемическая терапия

- **Рекомендуется** нестатиновое гиполипидемическое лечение ингибиторами PCSK9 (C10AX Прочие гиполипидемические средства) пациентов с очень высоким риском развития геморрагического инсульта [432–436].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: У пациентов с нВЧК и установленными показаниями к фармакотерапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы риски и польза терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в отношении исходов и рецидивов нВЧК по сравнению с общей профилактикой сердечно-сосудистых осложнений не ясны. *В настоящее время нет консенсуса относительно оптимальной стратегии лечения гиперлипидемии после нВЧК. Связь применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы как с острыми исходами, так и со снижением рецидивирующих сосудистых событий у пациентов, перенесших нВЧК, не определена.*

*Исследование SPARCL выявило повышенный риск ICH при использовании высоких доз аторвастатина** в условиях липопротеинов очень низкой плотности. Дополнительные нерандомизированные, обсервационные исследования не обнаружили связи с использованием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с ВМК* [432,433].

Другие ретроспективные анализы предполагают потенциал для улучшения результатов после нВЧК с использованием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и снижение краткосрочной и долгосрочной смертности при использовании ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за смещения отбора и искажения показаний в этих нерандомизированных исследованиях. Учитывая эту неопределенность, решение об использовании ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с нВЧК зависит от оценки риска ишемических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий по сравнению с рецидивирующим нВЧК. Клинические испытания препаратов (C10AX Прочие гиполипидемические средства) до сих пор не предполагали повышенного риска первого нВЧК, но еще не изучали риск рецидива у пациентов с предшествующим ВМК [434–436].

- **Не рекомендуется** регулярный длительный прием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) пациентами

с геморрагическим инсультом в связи с потенциально повышенным риском кровотечения [412, 432].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Использование НПВП связано с повышенным риском кровотечения. Общая частота событий нВЧК низкая в общей популяции, но большой метаанализ обсервационных исследований выявил повышенный риск геморрагического инсульта при использовании диклофенака** и мелоксикама* [432]. *Последующий большой метаанализ выявил повышенный риск нВЧК при использовании любого НПВП.610 Одно небольшое исследование пациентов с нВЧК с краткосрочными результатами не обнаружило связи между использованием НПВП и результатами и рецидивирующим нВЧК, но последующее наблюдение было ограничено 90 днями* [433].

5.2. Диспансерное наблюдение пациентов

Всем пациентам с геморрагическим инсультом после выписки из стационара проводится диспансерное наблюдение. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», диспансерное наблюдение пациентов, перенесших геморрагический инсульт, в течение 24 месяцев после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций, осуществляется врачом-терапевтом, в первый год диспансерного наблюдения не реже 1 раз в 3 месяца, затем не реже 1 раза в 6 месяцев. Контролируемые показатели здоровья включают измерение АД на периферических артериях, измерение ЧСС, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (А09.05.028), регистрация ЭКГ (А05.10.006), при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – трансаминазы (А09.05.041 Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, А09.05.04 Определение активности аланинаминотрансферазы в крови 2) и КФК (А09.05.043 Определение активности креатинкиназы в крови) (через 4 недели от начала терапии или при мышечных симптомах). По медицинским показаниям могут быть назначены дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия. Целесообразно проведение оценки наличия/риска развития спастичности у пациентов, перенесших геморрагический инсульт в рамках диспансерного наблюдения и направления на медицинскую реабилитацию с применением ботулинотерапии с целью увеличения эффективности реабилитационных мероприятий и улучшения функционального восстановления. Также рекомендуется, при наличии медицинских показаний прием

(осмотр, консультация) врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-кардиолога при неэффективности медикаментозной терапии (рефрактерные симптомы, недостижение целевых уровней АД, ЧСС, ХС-ЛПНП).

- **Рекомендуется** проведение первого контрольного ангиографического исследования (КТА или ЦАГ после микрохирургического выключения аневризмы из кровотока; ЦАГ или МРА после эндоваскулярного выключения аневризмы из кровотока) в течение первых 3-12 месяцев после операции с последующей консультацией врача-нейрохирурга [208].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** проведение повторных контрольных ангиографических исследований (КТА или ЦАГ после микрохирургического выключения аневризмы из кровотока; ЦАГ или МРА после эндоваскулярного выключения аневризмы из кровотока) у пациентов с высокими рисками рецидивирования заболевания с последующей консультацией нейрохирурга [208].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *К группе пациентов с высокими рисками рецидивирования аневризмы головного мозга относят больных с неполным выключением аневризмы из кровотока, наличием пришеечной части аневризмы, с наличием семейного анамнеза, с наличием инфундибулярных расширений устьев интракраниальных артерий, с наличием ряда ассоциированных с аневризмами заболеваний (генетически обусловленные соединительно-тканные заболевания - аутосомно-доминантный поликистоз почек; синдром Элерса-Данло IV типа, синдром Марфана и др.). Периодичность проведения контрольных ангиографических исследований устанавливается индивидуально.*
- **Рекомендуется** длительное диспансерное наблюдение пациентам с артериовенозной мальформацией независимо от проводимых лечебных мероприятий и их эффективности [437, 438].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *целью наблюдения является выявление прогрессирования, рецидива заболевания, коррекции эпилептического синдрома. У пациентов, оперированных по поводу АВМ, в послеоперационном периоде возможно развитие повторного*

внутричерепного кровоизлияния. Наиболее частыми причинами этих осложнений являются: реканализация мальформаций, резидуальная часть мальформации, сопутствующая аневризма. Продолжительность диспансерного наблюдения: после эрадикации АВМ и отсутствии клинических проявлений - не менее 5 лет; во всех остальных случаях - пожизненно.

Группы наблюдения:

1) пациенты с неоперабельными АВМ;

2) пациенты с резидуальными АВМ после вмешательств;

3) пациенты после эрадикации (удаления, тотальной облитерации) АВМ;

4) пациенты после радиохирургического лечения АВМ.

В большинстве случаев содержание диспансерного наблюдения ограничивается проведением коррекции эпилептиформного синдрома, контроля состояния АВМ.

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение врачом-неврологом пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами определяется индивидуально для каждого пациента, не менее 6 месяцев после операции с проведением дальнейших этапов реабилитации [37].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.3. Паллиативная помощь

- **Рекомендуется** паллиативная помощь пациентам с геморрагическим инсультом и градацией оценки по шкале ШРМ 5-6 с целью облегчения страданий умирающим пациентам, минимизации нагрузки на членов семьи [439].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Шкала ШРМ см.* ***приложение Г21.***

- **Рекомендуется** при определении прогноза выживаемости и исхода у пациента после инсульта врачам использовать наилучшие способы оценки и клинический опыт врача [439].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Наилучшим способом оценки в настоящее время является ШРМ. Разделение этапов оказания помощи при инсульте (инсультное отделение, отделение реабилитации, дом престарелых) может улучшить качество помощи в конкретном месте, но затруднить оценку глобальной перспективы, если существует фрагментарная*

коммуникация между различными специалистами (врачами-неврологами, анестезиологами-реаниматологами, врачами-нейрохирургами, врачами-физиотерапевтами, персоналом отделений паллиативной помощи, врачами-гериатрами) и учреждениями. Большинство специалистов получают ограниченную подготовку по навыкам общения для оказания помощи, ориентированной на пациента. Однако, пациентоориентированность как стратегия общения с пациентами, перенесшими инсульт, и членами их семей может повысить удовлетворенность, безопасность и результаты лечения [440]. *Знание и использование эффективных методов коммуникации является важнейшей ключевой компетенцией для повышения качества принятия решений при инсульте, а также удовлетворенности пациентов и их семей, а также результатов лечения (см. в Приложении А3).*

- **Рекомендуется** принимать решения о проведении жизнеобеспечивающей терапии или процедур на основе общих целей лечения с учетом индивидуальной оценки общей пользы и риска каждого вида лечения, а также предпочтений и ценностей пациента [439].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Установление целей лечения требует прогнозирования вероятности выживания и качества жизни. В зависимости от стадии заболевания, состояния здоровья пациента и тяжести инсульта, решения, учитывающие предпочтения, могут охватывать весь спектр доступных методов лечения, от различных форм агрессивных реанимационных мероприятий до ограниченных по времени пробных методов лечения, которые обычно не считаются обременительными* [420, 422].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Все пациенты с ГИ подлежат госпитализации.

При подозрении на ГИ обращение за экстренной медицинской помощью происходит через систему скорой медицинской помощи.

Служба СМП рассматривает вызовы по поводу ГИ как приоритетные и обеспечивает максимально быстрое прибытие медицинского персонала к пациенту.

Служба СМП, осуществляющая медицинскую эвакуацию пациента с ГИ, заранее уведомляет принимающую медицинскую организацию о том, что ожидается прибытие пациента с подозрением на ГИ, с указанием приблизительного времени доезда.

Всем пациентам с предположительным диагнозом ГИ проводится экстренная госпитализация в медицинскую организацию, в структуре которой развернуто неврологическое отделение для лечения пациентов с ОНМК.

Организация консультативной нейрохирургической помощи

После установки диагноза геморрагического инсульта всем пациентам необходимо организовать консультацию врача-нейрохирурга, в том числе с использованием телемедицинских технологий, в течение 60 минут после получения результатов КТ/МРТ-исследования для решения вопроса о необходимости перевода пациента в нейрохирургический стационар.

При отсутствии возможности круглосуточного описания результатов КТ исследований и недоступности системы телерентгенологии для своевременного описания результатов КТ целесообразно применять программное обеспечение для интерпретации рентгеновских изображений на основе технологии искусственного интеллекта в качестве системы помощи принятия врачебных решений при подозрении на ГИ.

Телемедицинские консультации проводятся с участием специалистов (врача-нейрохирурга, врача рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врача-анестезиолога-реаниматолога и др.).

В ходе телемедицинской консультации возможно обсуждение плана обследования и тактики лечения пациента, а также согласование условий перевода пациента в другой стационар.

Пациентам с ГИ (в том числе с САК) организована круглосуточная консультативная помощь, которая осуществляется выездными консультативными нейрохирургическими бригадами, сформированными на базе отделений по оказанию хирургической помощи пациентам с острой сосудистой патологией головного мозга (как правило, на базе многопрофильного стационара).

Пациенты с геморрагическим инсультом подлежат госпитализации/переводу в медицинскую организацию, где имеются:

А. Нейрохирургическое отделение;

Б. Специалисты, владеющие опытом прямых микрохирургических операций по поводу АГМ, АВМ, гипертензивных ВМГ;

В. Специалисты, владеющие опытом эндоваскулярного выключения АГМ и АВМ;

Г. Специалисты, владеющие опытом минимально инвазивной хирургии гипертензивных ВМГ;

Д. Отделение лучевой диагностики, оснащенное аппаратурой для проведения КТ или МРТ, КТА, МРА.

Е. Ангиографическая операционная для проведения церебральной ангиографии (ЦАГ) и выполнения эндоваскулярных операций;

Ж. Операционная, оснащенная оборудованием в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК;

З. Отделение нейрореанимации/блок интенсивной терапии и реанимации для пациентов с ОНМК;

И. Неврологическое отделение для больных с ОНМК.

Перевод пациента с геморрагическим инсультом из нейрохирургического стационар в неврологический стационар для дальнейшего восстановительного лечения показан при удовлетворительном заживлении послеоперационной раны и отсутствии хирургических осложнений.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

Выписка пациента осуществляется в зависимости от состояния по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

ШРМ 0 - 1 балл – пациент не нуждается в продолжении медицинской реабилитации.

ШРМ 2 - 3 балла – пациент направляется на третий этап медицинской реабилитации в медицинскую организацию первой, второй, третьей и четвертой групп, определяемых в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации взрослых, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. №788н.

ШРМ 4 - 5 баллов – пациент направляется на второй этап медицинской реабилитации в медицинскую организацию второй, третьей и четвертой групп.

ШРМ 4 - 6 баллов – пациент направляется на второй этап медицинской реабилитации в медицинскую организацию третьей и четвертой групп.

Медицинская реабилитация на втором и третьем этапах осуществляется в отделении медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы.

Образовательные мероприятия для населения и медицинских специалистов

Специалистам в области организации здравоохранения и общественного здоровья необходимо обеспечить проведение регулярных образовательных мероприятий по

оказанию специализированной медицинской помощи при ОНМК для врачей, персонала больниц и службы СМП с целью повышения качества медицинской помощи.

Специалистам в области организации здравоохранения и общественного здоровья необходимо разрабатывать и внедрять общественные образовательные мероприятия, ориентированные на информирование населения о системе оказания медицинской помощи при инсульте и необходимости быстрого обращения за экстренной медицинской помощью при начале заболевания с целью улучшения исхода заболевания.

Региональным организаторам здравоохранения необходимо разработать алгоритмы сортировки и протоколы маршрутизации пациентов с ОНМК, направленные на обеспечение быстрой доставки в медицинскую организацию соответствующего уровня помощи, с целью улучшения исхода заболевания.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Крупные медицинские стационары (национальные и федеральные нейрохирургические центры, областные, краевые и республиканские клинические больницы), оказывающие специализированную помощь пациентам с ГИ (в том числе с САК), на основании собственных научных исследований и практического опыта могут разрабатывать и утверждать на заседании врачебной комиссии (за подписью главврача) или заседании кафедр, аккредитованных для преподавания специальностей «нейрохирургия» и/или «неврология» (за подписью заведующего кафедры) собственные («внутренние») протоколы лечения пациентов с ГИ.

«Внутренний» протокол лечения пациентов с ГИ в рамках конкретного стационара может вносить дополнения, но не должен вступать в противоречие с основными положениями настоящих клинических рекомендаций.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена компьютерная томография головного мозга или магнитно-резонансная томография головного мозга не позднее 40 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга в срок не позднее 60 минут с момента получения результатов компьютерной томографии больному, у которого по заключению компьютерной томографии или магнитно-резонансной	Да/Нет

	томографии установлены признаки геморрагического инсульта	
3.	Выполнена оценка состоятельности глотания при помощи теста оценки глотания ("трехглотковая проба" с использованием пульсоксиметра) в течение первых 3 часов пребывания пациента в стационаре	Да/Нет
4.	Выполнено хирургическое лечение по поводу удаления внутримозговой гематомы	Да/Нет
5.	Выполнено хиругическое лечение по поводу разорвавшейся аневризмы в остром периоде кровоизлияния	Да/Нет
6.	Выполнена компьютерная томография головного мозга в течение 24 часов после хирургического лечения	Да/Нет
7.	Выполнены лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, и (или) лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, и (или) постуральная коррекция, и (или) эрготерапия, и (или) медико-логопедическое исследование при дисфагии, и (или) медико-логопедическая процедура при афазии, и (или) медико-логопедическая процедура при дизартрии не позднее 48 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
8.	Выполнена компьютерно-томографическая ангиография, или магнитно-резонансная ангиография, или церебральная ангиография для выявления источника кровоизлияния при подозрении на разрыв аневризмы или артериовенозной мальформации по данным компьютерной томографии головного мозга и (или) магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также у пациентов моложе 45 лет и при отсутствии гипертонического анамнеза	Да/Нет

Список литературы

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Винокуров А.Г. и др. Микрохирургия аневризм сосудов головного мозга. Москва: АБВ-пресс, 2022.
2. Morales-Valero S.F. et al. Are parenchymal AVMs congenital lesions? // Neurosurg. Focus. 2014. Vol. 37, № 3. P. E2.
3. Aboian M.S. et al. The putative role of the venous system in the genesis of vascular malformations // Neurosurg. Focus. 2009. Vol. 27, № 5. P. E9.
4. Godkov I.M. et al. Comparative analysis of the results of endoscopic surgery and external ventricular drainage in patients with intraventricular hemorrhage // Russ. J. Neurosurg. 2022. Vol. 24, № 2. P. 25–34.
5. Greenberg S.M. et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2022. Vol. 53, № 7.
6. Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю. и др. Нейрохирургия и нейрореаниматология / ed. под редакцией академика РАН профессора В. В. Крылова. Москва: АБВ-пресс, 2018. Vol. 783.
7. Крылов В.В. et al. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: АБВ-пресс, 2022. Vol. 282.
8. Крылов В.В. et al. Хирургия геморрагического инсульта. Москва: Медицина, 2012. Vol. 336.
9. Ворлоу Ч.П. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных : Пер. с англ. / ed. Скоромец А.А. С.В.А. Санкт-Петербург: Политехника, 1998. Vol. 629.
10. Teasdale G., Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS // Lancet. 1974. Vol. 304, № 7872. P. 81–84.
11. Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning // Neurosurgery. 1980. Vol. 6, № 1. P. 1–9.
12. Frontera J.A. et al. PREDICTION OF SYMPTOMATIC VASOSPASMAFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE // Neurosurgery. 2006. Vol. 59, № 1. P. 21–27.
13. Graeb D.A. et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. // Radiology. 1982. Vol. 143, № 1. P. 91–96.
14. Eliava S.S. et al. The principles for choosing a surgical technique for patients with acute cerebral aneurysm rupture // Vopr. neirokhirurgii Im. N.N. Burdenko. 2016. Vol. 80, № 5. P. 15.
15. Pilipenko Y. V. et al. Reasonability and efficacy of decompressive craniectomy in patients with subarachnoid hemorrhage after microsurgical aneurysm exclusion // Vopr. neirokhirurgii Im. N.N. Burdenko. 2018. Vol. 82, № 1. P. 59.
16. Connolly E.S. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Stroke. 2012. Vol. 43, № 6. P. 1711–1737.
17. Diringer M.N. et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // Neurocrit. Care. 2011. Vol. 15, № 2. P. 211.
18. Hunt W.E., Hess R.M. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms // J. Neurosurg. 1968. Vol. 28. P. 14–20.
19. Fernandez-L A. et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, a Vascular Dysplasia Affecting the TGF- Signaling Pathway // Clin. Med. Res. 2006. Vol. 4, № 1. P. 66–78.
20. Macmurdo C.F. et al. *RASA1* somatic mutation and variable expressivity in capillary malformation/arteriovenous malformation (CM/AVM) syndrome // Am. J. Med. Genet. Part A. 2016. Vol. 170, № 6. P. 1450–1454.
21. Nishida T. et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary

hemorrhagic telangiectasia: Gene–phenotype correlations // Am. J. Med. Genet. Part A. 2012. Vol. 158A, № 11. P. 2829–2834.
22. Saleh M. et al. Brain Arteriovenous Malformations in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Clinical Presentation and Anatomical Distribution // Pediatr. Neurol. 2013. Vol. 49, № 6. P. 445–450.
23. Delgado Almandoz J.E., Romero J.M. Advanced CT Imaging in the Evaluation of Hemorrhagic Stroke // Neuroimaging Clin. N. Am. 2011. Vol. 21, № 2. P. 197–213.
24. Skidmore C.T., Andrefsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management // Neurosurg. Clin. N. Am. 2002. Vol. 13, № 3. P. 281–288.
25. Evidence-Based Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage English Edition // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2012. Vol. 52, № 6. P. 355–429.
26. Kassell N.F. et al. The International Cooperative Studyon the Timing of Aneurysm Surgery // J. Neurosurg. 1990. Vol. 73, № 1. P. 18–36.
27. Hoh B.L. et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2023. Vol. 54, № 7.
28. Michelsen J.W. Natural History and Pathophysiology of Arteriovenous Malformations // Neurosurgery. 1979. Vol. 26, № Supplement 1. P. 307–313.
29. Al-Shahi R. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. Vol. 73, № 5. P. 547–551.
30. Starke R.M. et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery // Br. J. Neurosurg. 2009. Vol. 23, № 4. P. 376–386.
31. Aoun S.G., Bendok B.R., Batjer H.H. Acute Management of Ruptured Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas // Neurosurg. Clin. N. Am. 2012. Vol. 23, № 1. P. 87–103.
32. Stapf C. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation // Neurology. 2006. Vol. 66, № 9. P. 1350–1355.
33. Stein K.-P. et al. Associated Aneurysms in Supratentorial Arteriovenous Malformations: Impact of Aneurysm Size on Haemorrhage // Cerebrovasc. Dis. 2015. Vol. 39, № 2. P. 122–129.
34. Redekop G. et al. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage // J. Neurosurg. 1998. Vol. 89, № 4. P. 539–546.
35. Kim E.J. et al. THE RELATIONSHIP OF COEXISTING EXTRANIDAL ANEURYSMS TO INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN PATIENTS HARBORING BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS // Neurosurgery. 2004. Vol. 54, № 6. P. 1349–1358.
36. Platz J. et al. Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms // Acta Neurochir. (Wien). 2014. Vol. 156, № 11. P. 2025–2034.
37. Hemphill J.C. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2015. Vol. 46, № 7. P. 2032–2060.
38. Hemphill J.C. et al. The ICH Score // Stroke. 2001. Vol. 32, № 4. P. 891–897.
39. Broderick J.P. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. // Stroke. 1993. Vol. 24, № 7. P. 987–993.
40. Клинические рекомендации “Геморрагический инсульт”, 2022 год https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic-stroke-2022.pdf [Electronic resource].
41. Pritz M.B. Cerebral Aneurysm Classification Based on Angioarchitecture // J. Stroke

Cerebrovasc. Dis. 2011. Vol. 20, № 2. P. 162–167.
42. Rice-Canetto T.E. et al. A Review of the Current Literature on Cerebral Aneurysms // Cureus. 2025.
43. Merritt W.C. et al. Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. // Surg. Neurol. Int. 2021. Vol. 12. P. 506.
44. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations // J. Neurosurg. 1986. Vol. 65, № 4. P. 476–483.
45. Spetzler R.F., Ponce F.A. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations // J. Neurosurg. 2011. Vol. 114, № 3. P. 842–849.
46. Frisoli F.A. et al. Spetzler-Martin Grade III Arteriovenous Malformations: A Comparison of Modified and Supplemented Spetzler-Martin Grading Systems // Neurosurgery. 2021. Vol. 88, № 6. P. 1103–1110.
47. Lawton M.T. et al. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery // Neurosurgery. 2010. Vol. 66, № 4. P. 702–713.
48. Kim H. et al. Validation of the Supplemented Spetzler-Martin Grading System for Brain Arteriovenous Malformations in a Multicenter Cohort of 1009 Surgical Patients // Neurosurgery. 2015. Vol. 76, № 1. P. 25–33.
49. Pollock B.E., Flickinger J.C. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations // J. Neurosurg. 2002. Vol. 96, № 1. P. 79–85.
50. Pollock B.E., Flickinger J.C. MODIFICATION OF THE RADIOSURGERY-BASED ARTERIOVENOUS MALFORMATION GRADING SYSTEM // Neurosurgery. 2008. Vol. 63, № 2. P. 239–243.
51. Starke R.M. et al. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients // J. Neurosurg. 2013. Vol. 119, № 4. P. 981–987.
52. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage // Cerebrovasc. Dis. 2006. Vol. 22, № 4. P. 294–316.
53. Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage // Lancet. 2009. Vol. 373, № 9675. P. 1632–1644.
54. Vespa P.M. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage // Neurology. 2003. Vol. 60, № 9. P. 1441–1446.
55. Mayer S.A. et al. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, № 8. P. 777–785.
56. Геморрагический инсульт. Практическое руководство / ed. под ред. Скворцовой В.И. К.В.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. Vol. 160.
57. Diringer M.N. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37, № 2. P. 432–440.
58. Крылов В.В., Дмитриев А.Ю. Клиника и диагностика артериовенозных мальформаций в остром периоде кровоизлияния // Неврологический журнал. 2008. Vol. 13, № 4. P. 26–30.
59. Graf C.J., Perret G.E., Torner J.C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history // J. Neurosurg. 1983. Vol. 58, № 3. P. 331–337.
60. Крылов В.В., Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2000. Vol. 568. 506–530 p.
61. Smith E.E. et al. A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke. // J. Am. Heart Assoc. 2013. Vol. 2, № 1. P. e005207.
62. Goldstein L.B. Is This Patient Having a Stroke? // JAMA. 2005. Vol. 293, № 19. P. 2391.
63. Starke R.M. et al. Evaluation of a revised Glasgow Coma Score scale in predicting long-term outcome of poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients // J. Clin. Neurosci. 2009. Vol. 16, № 7. P. 894–899.

64. Cote R. et al. The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment // Neurology. 1989. Vol. 39. P. 638–643.
65. Allen C.M. Predicting the outcome of acute stroke: a prognostic score. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1984. Vol. 47, № 5. P. 475–480.
66. Bruce S.S. et al. A Comparative Evaluation of Existing Grading Scales in Intracerebral Hemorrhage // Neurocrit. Care. 2011. Vol. 15, № 3. P. 498–505.
67. Hage V. The NIH stroke scale: a window into neurological status // Nurs. Spectr. 2011. Vol. 24, № 15. P. 44–49.
68. Sherman V., Greco E., Martino R. The Benefit of Dysphagia Screening in Adult Patients With Stroke: A Meta-Analysis. // J. Am. Heart Assoc. 2021. Vol. 10, № 12. P. e018753.
69. Martino R. et al. Dysphagia After Stroke // Stroke. 2005. Vol. 36, № 12. P. 2756–2763.
70. Feng M.-C. et al. The Mortality and the Risk of Aspiration Pneumonia Related with Dysphagia in Stroke Patients // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2019. Vol. 28, № 5. P. 1381–1387.
71. Mayda-Domaç F., Mısırlı H., Yılmaz M. Prognostic Role of Mean Platelet Volume and Platelet Count in Ischemic and Hemorrhagic Stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2010. Vol. 19, № 1. P. 66–72.
72. Du J. et al. Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke // Int. J. Lab. Hematol. 2016. Vol. 38, № 3. P. 233–239.
73. Morbitzer K.A. et al. Enhanced Renal Clearance in Patients With Hemorrhagic Stroke* // Crit. Care Med. 2019. Vol. 47, № 6. P. 800–808.
74. Iribarren C. et al. Low Total Serum Cholesterol and Intracerebral Hemorrhagic Stroke: Is the Association Confined to Elderly Men? // Stroke. 1996. Vol. 27, № 11. P. 1993–1998.
75. Wang Y. et al. Retrospective Analysis of the Predictive Effect of Coagulogram on the Prognosis of Intracerebral Hemorrhage. 2011. P. 383–385.
76. Tsementzis S.A. et al. Reduced platelet function in subarachnoid hemorrhage // J. Neurosurg. 1986. Vol. 64, № 6. P. 907–910.
77. Ziai W.C. et al. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 12, № 4. P. 201–206.
78. Kidwell C.S. Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage // JAMA. 2004. Vol. 292, № 15. P. 1823.
79. Fiebach J.B. et al. Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2004. Vol. 35, № 2. P. 502–506.
80. Chalela J.A. et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison // Lancet. 2007. Vol. 369, № 9558. P. 293–298.
81. Divani A.A. et al. The ABCs of Accurate Volumetric Measurement of Cerebral Hematoma // Stroke. 2011. Vol. 42, № 6. P. 1569–1574.
82. Montes J.M. et al. Stereotactic Computed Tomographic–Guided Aspiration and Thrombolysis of Intracerebral Hematoma // Stroke. 2000. Vol. 31, № 4. P. 834–840.
83. Cho D.-Y. et al. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients // Surg. Neurol. 2006. Vol. 65, № 6. P. 547–555.
84. Lee J.J. et al. Subdural hematoma as a major determinant of short-term outcomes in traumatic brain injury // J. Neurosurg. 2018. Vol. 128, № 1. P. 236–249.
85. Buruma O.J. et al. Blood-stained cerebrospinal fluid: traumatic puncture or haemorrhage? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1981. Vol. 44, № 2. P. 144–147.
86. Westerlaan H.E. et al. Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis—Systematic Review and Meta-Analysis // Radiology. 2011. Vol. 258, № 1. P. 134–145.

87. Sailer A.M.H. et al. Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography // Stroke. 2014. Vol. 45, № 1. P. 119–126.
88. Delgado Almandoz J.E. et al. Independent Validation of the Secondary Intracerebral Hemorrhage Score With Catheter Angiography and Findings of Emergent Hematoma Evacuation // Neurosurgery. 2012. Vol. 70, № 1. P. 131–140.
89. Yeung R. et al. Comparison of CTA to DSA in Determining the Etiology of Spontaneous ICH // Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol. 2009. Vol. 36, № 2. P. 176–180.
90. Donauer E. et al. Intraventricular haemorrhage caused by aneurysms and angiomas // Acta Neurochir. (Wien). 1993. Vol. 122, № 1–2. P. 23–31.
91. Delgado Almandoz J.E. et al. Systematic Characterization of the Computed Tomography Angiography Spot Sign in Primary Intracerebral Hemorrhage Identifies Patients at Highest Risk for Hematoma Expansion // Stroke. 2009. Vol. 40, № 9. P. 2994–3000.
92. Zhu X.L., Chan M.S.Y., Poon W.S. Spontaneous Intracranial Hemorrhage: Which Patients Need Diagnostic Cerebral Angiography? // Stroke. 1997. Vol. 28, № 7. P. 1406–1409.
93. Delgado Almandoz J.E. et al. Practical Scoring System for the Identification of Patients with Intracerebral Hemorrhage at Highest Risk of Harboring an Underlying Vascular Etiology: The Secondary Intracerebral Hemorrhage Score // Am. J. Neuroradiol. 2010. Vol. 31, № 9. P. 1653–1660.
94. Perrini P. et al. Results of surgical and endovascular treatment of intracranial micro-arteriovenous malformations with emphasis on superselective angiography // Acta Neurochir. (Wien). 2004. Vol. 146, № 8.
95. Derdeyn C.P. et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2017. Vol. 48, № 8.
96. da Costa L. et al. The Natural History and Predictive Features of Hemorrhage From Brain Arteriovenous Malformations // Stroke. 2009. Vol. 40, № 1. P. 100–105.
97. Alexander M.D. et al. Association between Venous Angioarchitectural Features of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations and Intracranial Hemorrhage // Am. J. Neuroradiol. 2015. Vol. 36, № 5. P. 949–952.
98. Sahlein D.H. et al. Features Predictive of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage // Stroke. 2014. Vol. 45, № 7. P. 1964–1970.
99. Suarez J.I. et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: Evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution // Crit. Care Med. 2002. Vol. 30, № 6. P. 1348–1355.
100. Viski S., Olah L. Use of Transcranial Doppler in Intensive Care Unit // J. Crit. Care Med. 2017. Vol. 3, № 3. P. 99–104.
101. Шахнович А.Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная допплерография / ed. Шахнович А.Р. Ш.В.А. 1996. Vol. 446.
102. Mitchelle A. et al. CTP for the Screening of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal SAH: A Systematic Review and Meta-analysis // Am. J. Neuroradiol. 2024. Vol. 45, № 7. P. 871–878.
103. Cremers C.H.P. et al. Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Neuroradiology. 2015. Vol. 57, № 5. P. 469–474.
104. Malinova V. et al. Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion // Neurosurg. Rev. 2020. Vol. 43, № 2. P. 581–587.
105. Лукьянчиков В.А. Обходное шунтирование в лечении ишемии головного мозга, обусловленной сосудистым спазмом после разрыва аневризмы // Нейрохирургия. 2015. Vol. 1. P. 90–96.

106. Крылов В.В. et al. Сравнительный анализ данных компьютерной томографии и интракраниальной допплерографии у пациентов с церебральным ангиоспазмом // Неврологический журнал. 2016. Vol. 21, № 6. P. 344–352.
107. Mir D.I.A. et al. CT Perfusion for Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Neuroradiol. 2014. Vol. 35, № 5. P. 866–871.
108. Busse T.L. et al. Perfusion Computed Tomography as a Screening Tool for Pending Delayed Cerebral Ischemia in Comatose Patients After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study // Neurocrit. Care. 2024. Vol. 40, № 3. P. 964–975.
109. КТ-ангиография аневризм головного мозга / ed. под ред. Крылова В.В. Москва: ООО «Принт-Студио», 2019. Vol. 332.
110. Qureshi A.I. Effect of Systolic Blood Pressure Reduction on Hematoma Expansion, Perihematomal Edema, and 3-Month Outcome Among Patients With Intracerebral Hemorrhage // Arch. Neurol. 2010. Vol. 67, № 5. P. 570.
111. Anderson C.S. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7, № 5. P. 391–399.
112. Anderson C.S. et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368, № 25. P. 2355–2365.
113. Ma L. et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial // Lancet. 2023. Vol. 402, № 10395. P. 27–40.
114. Moullaali T.J. et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data // Lancet Neurol. 2019. Vol. 18, № 9. P. 857–864.
115. Steiner T. et al. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage // Eur. Stroke J. 2025.
116. Frontera J.A. et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage // Neurocrit. Care. 2016. Vol. 24, № 1. P. 6–46.
117. Baranich A.I. et al. Correction of the effect of vitamin K antagonists and antiplatelet agents in hemorrhagic stroke // Burdenko's J. Neurosurg. 2024. Vol. 88, № 6. P. 103.
118. Заболотских И.Б. et al. Гиповолемический шок у взрослых. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Ann. Crit. Care. 2024. № 4. P. 7–39.
119. Baranich A.I. et al. Correction of the effect of direct oral and parenteral anticoagulants in hemorrhagic stroke // Burdenko's J. Neurosurg. 2025. Vol. 89, № 1. P. 109.
120. Berger K. et al. A Low-Dose 4F-PCC Protocol for DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage // J. Intensive Care Med. 2020. Vol. 35, № 11. P. 1203–1208.
121. Guo Y. et al. Tranexamic Acid for Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Front. Neurol. 2021. Vol. 12.
122. Wong G., Mak, Lu Yeow Yuen G. Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Vasc. Health Risk Manag. 2013. P. 353.
123. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. Внутричерепная гипертензия. Патофизиология. Мониторинг. Лечение. Москва: ИП Волков А.А., 2021. Vol. 657.
124. Wang X. et al. Mannitol and Outcome in Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2015. Vol. 46, № 10. P. 2762–2767.
125. Lee K. The NeuroICU Book, Second Edition. McGraw-Hill Education, 2017. Vol. 1008.
126. Fink M.E. Osmotherapy for Intracranial Hypertension // Continuum (N. Y). 2012. Vol. 18, № 3. P. 640–654.

127. Poungvarin N. et al. Effects of Dexamethasone in Primary Supratentorial Intracerebral Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316, № 20. P. 1229–1233.
128. Nyquist P. et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society // Neurocrit. Care. 2016. Vol. 24, № 1. P. 47–60.
129. Dennis M. et al. The Effect of Graduated Compression Stockings on Long-term Outcomes After Stroke // Stroke. 2013. Vol. 44, № 4. P. 1075–1079.
130. Lacut K. et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage // Neurology. 2005. Vol. 65, № 6. P. 865–869.
131. Dennis M. et al. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness // Health Technol. Assess. (Rockv). 2015. Vol. 19, № 76. P. 1–90.
132. Li H. et al. Low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism among patients with acute intracerebral hemorrhage: A meta-analysis // PLoS One. 2024. Vol. 19, № 10. P. e0311858.
133. PACIARONI M. et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9, № 5. P. 893–898.
134. Al-Shahi Salman R. et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial // Lancet. 2019. Vol. 393, № 10191. P. 2613–2623.
135. Alharthi S.Y. et al. Antiplatelet Resumption After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis // Diagnostics. 2025. Vol. 15, № 14. P. 1780.
136. Dorhout Mees S. et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Cochrane Database Syst. Rev. 2007.
137. Yung D. et al. Reinitiation of Anticoagulation After Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage and Mortality Risk: The Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) Study // Can. J. Cardiol. 2012. Vol. 28, № 1. P. 33–39.
138. Phan T.G., Koh M., Wijdicks E.F.M. Safety of Discontinuation of Anticoagulation in Patients With Intracranial Hemorrhage at High Thromboembolic Risk // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57, № 12. P. 1710.
139. Majeed A. et al. Optimal Timing of Resumption of Warfarin After Intracranial Hemorrhage // Stroke. 2010. Vol. 41, № 12. P. 2860–2866.
140. Grainger B.T., McFadyen J.D., Tran H. Between a rock and a hard place: resumption of oral anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage // J. Thromb. Haemost. 2024. Vol. 22, № 3. P. 594–603.
141. Lee H.S. et al. Clinical course of spontaneous gangliothalamic hemorrhage in the acute period: who requires surgical removal? // J. Korean Med. Sci. 1991. Vol. 6, № 2. P. 103.
142. Khosravani H. et al. Emergency Noninvasive Angiography for Acute Intracerebral Hemorrhage // Am. J. Neuroradiol. 2013. Vol. 34, № 8. P. 1481–1487.
143. Kuo L.-T. et al. Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: case selection, surgical technique, and long-term results // Neurosurg. Focus. 2011. Vol. 30, № 4. P. E9.
144. Wang Z. et al. [Endoscopic surgery for hypertensive cerebral hemorrhage]. // Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban. 2005. Vol. 30, № 4. P. 424–426.
145. Zhu H., Shi W., Wang Z. Keyhole endoscopic hematoma evacuation in patients // Turk. Neurosurg. 2011.
146. Auer L.M. et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study // J. Neurosurg. 1989. Vol. 70, № 4. P. 530–

535.
147. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Годков И.М. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Москва: Бином, 2014. Vol. 96.
148. Dashyan V.G. et al. Open and minimally invasive surgery for hypertensive intracranial hemorrhages. Surgey outcomes of 500 patients // Russ. J. Neurosurg. 2022. Vol. 23, № 4. P. 33–43.
149. Godkov I.M., Dashyan V.G. Comparing the results of surgical and conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage. A new look at previously known randomized studies // Ann. Clin. Exp. Neurol. 2021. Vol. 15, № 1.
150. Dashyan V.G. et al. Endoscopic surgery for hemorrhagic stroke in regional vascular centers // Russ. J. Neurosurg. 2019. Vol. 21, № 1. P. 35–44.
151. Dash'ian V.G. et al. [Endoscopic surgery of hemorrhagic stroke]. // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii Im. S.S. Korsakova. 2014. Vol. 114, № 3 Pt 2. P. 7–13.
152. Morgenstern L.B. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2010. Vol. 41, № 9. P. 2108–2129.
153. van Loon J. et al. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage a consecutive series of 49 cases and review of the literature // Acta Neurochir. (Wien). 1993. Vol. 122, № 3–4. P. 187–193.
154. Li L. et al. Surgical Evacuation of Spontaneous Cerebellar Hemorrhage: Comparison of Safety and Efficacy of Suboccipital Craniotomy, Stereotactic Aspiration, and Thrombolysis and Endoscopic Surgery // World Neurosurg. 2018. Vol. 117. P. e90–e98.
155. Xu X. et al. Minimally invasive surgeries for spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage (MISICH): a multicenter randomized controlled trial // BMC Med. 2024. Vol. 22, № 1. P. 244.
156. Skvortsova V.I. et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation // Profil. meditsina. 2018. Vol. 21, № 1. P. 4.
157. Wang W.-Z. et al. Minimally Invasive Craniopuncture Therapy vs. Conservative Treatment for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Results from a Randomized Clinical Trial in China // Int. J. Stroke. 2009. Vol. 4, № 1. P. 11–16.
158. Dye J.A. et al. Frontal bur hole through an eyebrow incision for image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage // J. Neurosurg. 2012. Vol. 117, № 4. P. 767–773.
159. Mendelow A.D. The international surgical trial in intracerebral haemorrhage (ISTICH) // Brain Edema XII. Vienna: Springer Vienna, 2003. P. 441–443.
160. Пилипенко Ю.В. et al. Локальный фибринолиз нетравматических внутримозговых и внутрижелудочковых кровоизлияний // Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. 2012. Vol. 76, № 6. P. 3–13.
161. Krylov V. V. et al. LOCAL FIBRINOLYSIS IN SURGICAL TREATMENT OF NON-TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMORRHAGES // Ann. Russ. Acad. Med. Sci. 2013. Vol. 68, № 7. P. 24–31.
162. Hattori N. et al. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study // J. Neurosurg. 2004. Vol. 101, № 3. P. 417–420.
163. Kaneko M. et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases // J. Neurosurg. 1983. Vol. 58, № 6. P. 838–842.
164. Rabinstein A.A., Atkinson J.L., Wijdicks E.F.M. Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma // Neurology. 2002. Vol. 58, № 9. P. 1367–1372.
165. Wakai S., Kumakura N., Nagai M. Lobar intracerebral hemorrhage // J. Neurosurg. 1992. Vol. 76, № 2. P. 231–238.

166. Mendelow A.D. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial // Lancet. 2013. Vol. 382, № 9890. P. 397–408.
167. Крылов В.В. et al. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз в хирургии внутричерепных кровоизлияний. Москва: Авторская академия. Товарищество научных изданий КМК, 2009. Vol. 160.
168. Gaberel T. et al. Intraventricular Fibrinolysis Versus External Ventricular Drainage Alone in Intraventricular Hemorrhage // Stroke. 2011. Vol. 42, № 10. P. 2776–2781.
169. Kondziolka D., McLaughlin M.R., Kestle J.R.W. Simple Risk Predictions for Arteriovenous Malformation Hemorrhage // Neurosurgery. 1995. Vol. 37, № 5. P. 851–855.
170. Nasser J.A. et al. Stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematoma using infusion of recombinant tissue plasminogen activator // Arq. Neuropsiquiatr. 2002. Vol. 60, № 2B. P. 362–366.
171. Teernstra O.P.M. et al. Stereotactic Treatment of Intracerebral Hematoma by Means of a Plasminogen Activator // Stroke. 2003. Vol. 34, № 4. P. 968–974.
172. Сарибекян А.С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза. Москва: Летопись, 2009. Vol. 288.
173. Dashyan V.G. et al. Decompressive craniectomy in the treatment of supratentorial hypertensive intracerebral hematomas // Russ. J. Neurosurg. 2021. Vol. 23, № 2. P. 66–76.
174. Коновалов А.Н., Крылов В.В., Филатов Ю.М. и соавт. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко». 2006. № 3. P. 3–11.
175. Steiner T. et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage // Cerebrovasc. Dis. 2013. Vol. 35, № 2. P. 93–112.
176. Cobler-Lichter M.J. et al. Safety and Outcomes of Valproic Acid in Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Retrospective Study // Clin. Neuropharmacol. 2025. Vol. 48, № 2. P. 43–50.
177. Yerram S. et al. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit // J. Intensive Care. 2018. Vol. 6, № 1. P. 17.
178. Zafar S.F. et al. Antiseizure Medication Treatment and Outcomes in Patients with Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Continuous EEG Monitoring // Neurocrit. Care. 2022. Vol. 36, № 3. P. 857–867.
179. Lehecka M., Laakso A., Hernesniemi J. Helsinki Microneurosurgery. Basics and Tricks. 2011. Vol. 343.
180. Горячев А.С., Савин И.А. Основы ИВЛ. Москва: Аксиом Графикс Юнион, 2017. Vol. 258.
181. Calviere L. et al. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Two Centers Using Different Blood Pressure Management Strategies. // Front. Neurol. 2022. Vol. 13. P. 836268.
182. Roquilly A. et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study // Crit. Care. 2013. Vol. 17, № 2. P. R77.
183. Bercker S. et al. Hydroxyethyl starch for volume expansion after subarachnoid haemorrhage and renal function: Results of a retrospective analysis // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 2. P. e0192832.
184. Allen G.S. et al. Cerebral Arterial Spasm – A Controlled Trial of Nimodipine in Patients

with Subarachnoid Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 1983. Vol. 308, № 11. P. 619–624.
185. Choudhari K.A. et al. Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: Surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT) // Clin. Neurol. Neurosurg. 2007. Vol. 109, № 10. P. 868–875.
186. Molyneux A.J. et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion // Lancet. 2005. Vol. 366, № 9488. P. 809–817.
187. Крылов В.В. et al. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложненных массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher 3) // Нейрохирургия. 2015. № 3. P. 11–17.
188. Элиава Ш.Ш. et al. Хирургическое лечение аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния / ed. под ред. Ш. Ш. Элиава. Москва: Издательство ИП Т. А. Алексеева, 2019. Vol. 232.
189. Oshiro E.M. et al. A New Subarachnoid Hemorrhage Grading System Based on the Glasgow Coma Scale: A Comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a Clinical Series // Neurosurgery. 1997. Vol. 41, № 1. P. 140–148.
190. Tommasino N. et al. Epidemiologic and Evolutionary Profile of Patients With Subarachnoid Hemorrhage With Glasgow Coma Scale Score of 8 or Less Who Entered the Follow-Up Program of the National Institute of Donation and Transplantation // Transplant. Proc. 2018. Vol. 50, № 2. P. 405–407.
191. Bailes J.E. et al. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients // J. Neurosurg. 1990. Vol. 72, № 4. P. 559–566.
192. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 360, № 9342. P. 1267–1274.
193. Wach J. et al. A Long-Term Comparative Analysis of Endovascular Coiling and Clipping for Ruptured Cerebral Aneurysms: An Individual Patient-Level Meta-Analysis Assessing Rerupture Rates // J. Clin. Med. 2024. Vol. 13, № 6. P. 1778.
194. Pierot L. et al. Rebleeding and bleeding in the year following intracranial aneurysm coiling: analysis of a large prospective multicenter cohort of 1140 patients—Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study // J. Neurointerv. Surg. 2020. Vol. 12, № 12. P. 1219–1225.
195. Spetzler R.F. et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial // J. Neurosurg. 2020. Vol. 132, № 3. P. 771–776.
196. Lindgren A. et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 2018, № 8.
197. Heiskanen O. et al. Acute surgery for intracerebral haematomas caused by rupture of an intracranial arterial aneurysm // Acta Neurochir. (Wien). 1988. Vol. 90, № 3–4. P. 81–83.
198. Güresir E. et al. SUBARACHNOID HEMORRHAGE AND INTRACEREBRAL HEMATOMA // Neurosurgery. 2008. Vol. 63, № 6. P. 1088–1094.
199. Ryttlefors M. et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial of Neurosurgical Clipping Versus Endovascular Coiling // Stroke. 2008. Vol. 39, № 10. P. 2720–2726.
200. Mitchell P. et al. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? // J. Neurosurg. 2008. Vol. 108, № 3. P. 437–442.

201. Eliava S.S. et al. Microsurgical treatment of 723 cerebral aneurysms: a single-center prospective study // Burdenko's J. Neurosurg. 2025. Vol. 89, № 3. P. 60.
202. Spetzler R.F. et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results // J. Neurosurg. 2015. Vol. 123, № 3. P. 609–617.
203. Colby G.P., Coon A.L., Tamargo R.J. Surgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Neurosurg. Clin. N. Am. 2010. Vol. 21, № 2. P. 247–261.
204. Biebuyck J.F., Young W.L., Pile-Spellman J. Anesthetic Considerations for Interventional Neuroradiology // Anesthesiology. 1994. Vol. 80, № 2. P. 427–456.
205. Manninen P.H., Chan A.S., Papworth D. Conscious sedation for interventional neuroradiology: a comparison of midazolam and propofol infusion // Can. J. Anaesth. 1997. Vol. 44, № 1. P. 26–30.
206. Komotar R.J. et al. Efficacy of lamina terminalis fenestration in reducing shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review // J. Neurosurg. 2009. Vol. 111, № 1. P. 147–154.
207. Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В. и соавт. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином в хирургии аневризм головного мозга. Первый опыт применения и обзор литературы // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко». 2015. Vol. 1. P. 33–41.
208. Etminan N. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms // Eur. Stroke J. 2022. Vol. 7, № 3.
209. Azhari S. et al. The Diagnostic Value of CT Angiography in the Diagnosis of Residual Aneurysm After Brain Aneurysm Surgery // Iran. J. Radiol. 2018. Vol. 15, № 1.
210. Selles M. et al. Advances in metal artifact reduction in CT images: A review of traditional and novel metal artifact reduction techniques // Eur. J. Radiol. 2024. Vol. 170. P. 111276.
211. Krylov V. V. et al. Prevention of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in patients with massive aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Russ. J. Neurosurg. 2019. Vol. 21, № 1. P. 12–26.
212. Lu X. et al. Intrathecal Fibrinolysis for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Evidence From Randomized Controlled Trials and Cohort Studies // Front. Neurol. 2019. Vol. 10.
213. Jang K.M. et al. The Effect of Locally Administered Fibrinolytic Drugs Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Meta-Analysis with Eight Randomized Controlled Studies. // J. Korean Neurosurg. Soc. 2021. Vol. 64, № 2. P. 207–216.
214. Bader E.R. et al. Thrombolysis for aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Cochrane Database Syst. Rev. 2025. Vol. 2025, № 1.
215. Wiebers D.O. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment // Lancet. 2003. Vol. 362, № 9378. P. 103–110.
216. Шалыгин К.В. et al. Ультраранняя рентгенэндоваскулярная эмболизация церебральных аневризм при субарахноидальном кровоизлиянии // Эндоваскулярная хирургия. 2019. Vol. 6, № 4. P. 312–320.
217. Rizvi A. et al. Long-Term Rupture Risk in Patients with Unruptured Intracranial Aneurysms Treated with Endovascular Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Neuroradiol. 2020. Vol. 41, № 6. P. 1043–1048.
218. Salimi Ashkezari S.F. et al. Blebs in intracranial aneurysms: prevalence and general characteristics // J. Neurointerv. Surg. 2021. Vol. 13, № 3. P. 226–230.
219. Funakoshi Y. et al. Predictors of Cerebral Aneurysm Rupture after Coil Embolization: Single-Center Experience with Recanalized Aneurysms // Am. J. Neuroradiol. 2020. Vol. 41, № 5. P. 828–835.
220. Greve T. et al. Initial Raymond–Roy Occlusion Classification but not Packing Density Defines Risk for Recurrence after Aneurysm Coiling // Clin. Neuroradiol. 2021. Vol. 31, № 2. P. 391–399.

221. Raymond J. et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. // Stroke. 2003. Vol. 34, № 6. P. 1398–1403.
222. Eliava S.S. et al. Unruptured asymptomatic brain aneurysms: modern approaches to the choice of surgical method and treatment outcomes // Vopr. neirokhirurgii Im. N.N. Burdenko. 2021. Vol. 85, № 6. P. 6.
223. Shapiro M. et al. Stent-Supported Aneurysm Coiling: A Literature Survey of Treatment and Follow-Up // Am. J. Neuroradiol. 2012. Vol. 33, № 1. P. 159–163.
224. Кандыба Д. et al. Роль ассистирующих методов при внутрисосудистой окклюзии аневризм головного мозга // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. Vol. 16, № 3. P. 27–33.
225. Arthur A.S. et al. The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of the pivotal WEB Intrasaccular Therapy (WEB-IT) Study // J. Neurointerv. Surg. 2019. Vol. 11, № 9. P. 924–930.
226. Berestov V. V. et al. Stent-assisted coiling of acute ruptured cerebral aneurysms // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Vol. 41, № 4. P. 40–47.
227. Ramakrishnan P. et al. Intra-Arterial Eptifibatide in the Management of Thromboembolism during Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Case Series and a Review of the Literature // Interv. Neurol. 2013. Vol. 2, № 1. P. 19–29.
228. Cho Y.-H. et al. Imaging follow-up strategy after endovascular treatment of Intracranial aneurysms: A literature review and guideline recommendations // J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg. 2024. Vol. 26, № 1. P. 1–10.
229. Chung D.Y., Mayer S.A., Rordorf G.A. External Ventricular Drains After Subarachnoid Hemorrhage: Is Less More? // Neurocrit. Care. 2018. Vol. 28, № 2. P. 157–161.
230. Hasan D., Tanghe H.L.J. Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage // Ann. Neurol. 1992. Vol. 31, № 4. P. 374–378.
231. Heros R.C. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. // Stroke. 1989. Vol. 20, № 6. P. 715–717.
232. Di Rienzo A. et al. Endoscope-assisted microsurgical evacuation versus external ventricular drainage for the treatment of cast intraventricular hemorrhage: results of a comparative series // Neurosurg. Rev. 2020. Vol. 43, № 2. P. 695–708.
233. Tunkel A.R. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis* // Clin. Infect. Dis. 2017. Vol. 64, № 6. P. e34–e65.
234. Konovalov A. et al. External Ventricular Drainage in Patients With Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage After Microsurgical Clipping: Our 2006-2018 Experience and a Literature Review // Cureus. 2021.
235. Chung D.Y. et al. Evidence-Based Management of External Ventricular Drains // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2019. Vol. 19, № 12. P. 94.
236. Fried H.I. et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement // Neurocrit. Care. 2016. Vol. 24, № 1. P. 61–81.
237. Widén J. et al. Diagnosis of external ventricular drainage related infections with real-time 16S PCR and third-generation 16S sequencing // Infect. Dis. (Auckl). 2024. Vol. 56, № 7. P. 521–530.
238. Gigante P. et al. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Br. J. Neurosurg. 2010. Vol. 24, № 6. P. 625–632.
239. Karvouniaris M. et al. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis // Infect. Drug Resist. 2022. Vol. Volume 15. P. 697–721.

240. Xie Z. et al. Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis // World Neurosurg. 2017. Vol. 106. P. 844-860.e6.
241. Brandecker S. et al. Primary decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: long-term outcome in a single-center study and systematic review of literature // Neurosurg. Rev. 2021. Vol. 44, № 4. P. 2153–2162.
242. Дашьян В.Г. et al. Декомпрессивная краниотомия в хирургии разорвавшихся аневризм головного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2015. Vol. 7, № 4. P. 18–25.
243. Dorfer C. et al. Decompressive Hemicraniectomy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // World Neurosurg. 2010. Vol. 74, № 4–5. P. 465–471.
244. Buschmann U. et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with subarachnoid hemorrhage and intractable intracranial hypertension // Acta Neurochir. (Wien). 2007. Vol. 149, № 1. P. 59–65.
245. Alotaibi N.M. et al. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? // Neurosurg. Focus. 2017. Vol. 43, № 5. P. E13.
246. Liu C.-C. et al. Efficacy of propofol-based anesthesia against risk of brain swelling during craniotomy: A meta-analysis of randomized controlled studies // J. Clin. Anesth. 2024. Vol. 92. P. 111306.
247. Zhou Z., Ying M., Zhao R. Efficacy and safety of sevoflurane vs propofol in combination with remifentanil for anesthesia maintenance during craniotomy // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100, № 51. P. e28400.
248. Chui J. et al. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis // Can. J. Anesth. Can. d'anesthésie. 2014. Vol. 61, № 4. P. 347–356.
249. Bhardwaj A. et al. Comparison of propofol and desflurane for postanaesthetic morbidity in patients undergoing surgery for aneurysmal SAH: a randomized clinical trial // J. Anesth. 2018. Vol. 32, № 2. P. 250–258.
250. Yi J. et al. Maintaining intraoperative normothermia reduces blood loss in patients undergoing major operations: a pilot randomized controlled clinical trial // BMC Anesthesiol. 2018. Vol. 18, № 1. P. 126.
251. Ingram A., Harper M. The health economic benefits of perioperative patient warming for prevention of blood loss and transfusion requirements as a consequence of inadvertent perioperative hypothermia // J. Perioper. Pract. 2018. Vol. 28, № 9. P. 215–222.
252. Mestdagh F.P. et al. Pain management after elective craniotomy // Eur. J. Anaesthesiol. 2023. Vol. 40, № 10. P. 747–757.
253. Kulikov A. et al. Preoperative Versus Postoperative Scalp Block Combined With Incision Line Infiltration for Pain Control After Supratentorial Craniotomy // Clin. J. Pain. 2021. Vol. 37, № 3. P. 194–198.
254. Uribe A.A. et al. Postoperative Nausea and Vomiting After Craniotomy: An Evidence-based Review of General Considerations, Risk Factors, and Management // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2021. Vol. 33, № 3. P. 212–220.
255. Kundra S. et al. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 30, № 3. P. 328.
256. Hagerty T. et al. Risk Factors for Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Critically Ill Patients With Subarachnoid Hemorrhage // J. Neurosci. Nurs. 2015. Vol. 47, № 1. P. 51–54.
257. Menegaz de Almeida A. et al. Hypertonic Saline Solution Versus Mannitol for Brain Relaxation During Craniotomies: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis // Neurosurgery. 2024. Vol. 95, № 3. P. 517–526.

258. Robba C. et al. Clinical practice and effect of carbon dioxide on outcomes in mechanically ventilated acute brain-injured patients: a secondary analysis of the ENIO study // Intensive Care Med. 2024. Vol. 50, № 2. P. 234–246.
259. Ravishankar N. et al. Management Strategies for Intracranial Pressure Crises in Subarachnoid Hemorrhage // J. Intensive Care Med. 2020. Vol. 35, № 3. P. 211–218.
260. Pasternak J.J. et al. Hyperglycemia in Patients Undergoing Cerebral Aneurysm Surgery: Its Association With Long-term Gross Neurologic and Neuropsychological Function // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83, № 4. P. 406–417.
261. Kruyt N.D. et al. Hyperglycemia and Clinical Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Stroke. 2009. Vol. 40, № 6.
262. Whiting P. et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis // Health Technol. Assess. (Rockv). 2015. Vol. 19, № 58. P. 1–228.
263. Gruenbaum S.E., Bilotta F. Postoperative ICU management of patients after subarachnoid hemorrhage // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2014. Vol. 27, № 5. P. 489–493.
264. Lee J.M. et al. Necessity of mandatory postoperative intensive care unit management after clipping surgery for unruptured intracranial aneurysms // Clin. Neurol. Neurosurg. 2023. Vol. 228. P. 107703.
265. Akbik F. et al. Jugular Venous Catheterization is Not Associated with Increased Complications in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Neurocrit. Care. 2025. Vol. 42, № 3. P. 929–936.
266. Porto G.B.F. et al. Blood Pressure Guideline Adherence in Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke in the Neurointensive Care Unit Setting // Neurocrit. Care. 2015. Vol. 23, № 3. P. 313–320.
267. Deem S. et al. Hemodynamic Management in the Prevention and Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Neurocrit. Care. 2023. Vol. 39, № 1. P. 81–90.
268. Merrill D. et al. The Impact of Fluid Balance on Acute Kidney Injury in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage // J. Intensive Care Med. 2024. Vol. 39, № 7. P. 693–700.
269. Lee J.W. et al. Hypotension and Adverse Outcomes in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury // JAMA Netw. Open. 2024. Vol. 7, № 11. P. e2444465.
270. Kutum C. et al. Intraoperative goal-directed fluid therapy in neurosurgical patients: A systematic review // Surg. Neurol. Int. 2024. Vol. 15. P. 233.
271. Ohkuma H., Tsurutani H., Suzuki S. Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management // Stroke. 2001. Vol. 32, № 5. P. 1176–1180.
272. Naidech A.M. et al. Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62, № 3. P. 410.
273. Treggiari M.M. et al. Guidelines for the Neurocritical Care Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Neurocrit. Care. 2023. Vol. 39, № 1. P. 1–28.
274. Burnol L. et al. Impact of Head-of-Bed Posture on Brain Oxygenation in Patients with Acute Brain Injury: A Prospective Cohort Study // Neurocrit. Care. 2021. Vol. 35, № 3. P. 662–668.
275. Preiser J.-C. et al. A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice // Crit. Care. 2021. Vol. 25, № 1. P. 424.
276. Stechmiller J.K. et al. Guidelines for the prevention of pressure ulcers // Wound Repair Regen. 2008. Vol. 16, № 2. P. 151–168.
277. Taleb C. et al. Liberal versus restrictive transfusion strategies in subarachnoid hemorrhage: a secondary analysis of the TRAIN study // Crit. Care. 2025. Vol. 29, № 1. P. 67.
278. English S.W. et al. Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Aneurysmal

Subarachnoid Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 2025. Vol. 392, № 11. P. 1079–1088.
279. Mori T. et al. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // J. Neurosurg. 1999. Vol. 91, № 6. P. 947–952.
280. Harrigan M.R. Cerebral Salt Wasting Syndrome // Crit. Care Clin. 2001. Vol. 17, № 1. P. 125–138.
281. Ali A. et al. Effectiveness of human albumin for clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a protocol for randomized controlled (HASH) trial // Trials. 2025. Vol. 26, № 1. P. 53.
282. Chou S.H.-Y. Subarachnoid Hemorrhage // Continuum (N. Y). 2021. Vol. 27, № 5. P. 1201–1245.
283. Marc S. Greenberg: Handbook of neurosurgery, 6th edn. Thieme Medical Publishers, 2006.
284. Lysakowski C. et al. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm // Stroke. 2001. Vol. 32, № 10. P. 2292–2298.
285. Frontera J.A. et al. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage // Stroke. 2009. Vol. 40, № 6. P. 1963–1968.
286. Vergouwen M.D.I. et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies // Stroke. 2010. Vol. 41, № 10. P. 2391–2395.
287. de Oliveira Manoel A.L. et al. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage // Crit. Care. 2016. Vol. 20, № 1. P. 21.
288. Sloan M.A. et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: [RETIRED] // Neurology. 2004. Vol. 62, № 9. P. 1468–1481.
289. Francoeur C.L., Mayer S.A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // Crit. Care. 2016. Vol. 20, № 1. P. 277.
290. Suarez J.I. et al. The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes. // Stroke. 2012. Vol. 43, № 3. P. 683–690.
291. Otsubo H. et al. Normovolaemic induced hypertension therapy for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage // Acta Neurochir. (Wien). 1990. Vol. 103, № 1–2. P. 18–26.
292. Kosnik E.J., Hunt W.E. Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms // J. Neurosurg. 1976. Vol. 45, № 2. P. 148–154.
293. Chalouhi N. et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: Outcomes and predictors in 116 patients // Clin. Neurol. Neurosurg. 2014. Vol. 118. P. 26–31.
294. Bashir A. et al. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome // Neuroradiol. J. 2016. Vol. 29, № 1. P. 72–81.
295. Mikeladze K.G. et al. Intra-arterial administration of verapamil for prevention and treatment of cerebral angiospasm after SAH due to cerebral aneurysm rupture // Vopr. neirokhirurgii Im. N.N. Burdenko. 2018. Vol. 82, № 4. P. 23.
296. Claassen J., Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage // Lancet. 2022. Vol. 400, № 10355. P. 846–862.
297. Suarez-Rivera O. Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage // Surg. Neurol. 1998. Vol. 49, № 5. P. 563–565.
298. Zoerle T. et al. Intracranial Pressure After Subarachnoid Hemorrhage* // Crit. Care Med. 2015. Vol. 43, № 1. P. 168–176.
299. Magni F. et al. High-Resolution Intracranial Pressure Burden and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage // Stroke. 2015. Vol. 46, № 9. P. 2464–2469.

300. Okazaki T. et al. Association between dexmedetomidine use and neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: A retrospective observational study // J. Crit. Care. 2018. Vol. 44. P. 111–116.
301. Quinn T.J. et al. Functional Outcome Measures in Contemporary Stroke Trials // Int. J. Stroke. 2009. Vol. 4, № 3. P. 200–205.
302. Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Пилипенко Ю.В. и соавт. Микрохирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (опыт последних лет). 2012. Vol. 76, № 3. P. 34–44.
303. Catapano J.S. et al. Intermediate-grade brain arteriovenous malformations and the boundary of operability using the supplemented Spetzler-Martin grading system // J. Neurosurg. 2022. Vol. 136, № 1. P. 125–133.
304. Holmes D.R. et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, № 24. P. 2614–2623.
305. Martinez J.L., Macdonald R.L. Surgical Strategies for Acutely Ruptured Arteriovenous Malformations. 2016. P. 166–181.
306. Крылов В.В., Дашьян В.Г. Хирургическое лечение гипертензивных гематом мозжечка // Cons. Medicum. Неврология. 2009. Vol. 2. P. 9–13.
307. Hafez A. et al. Timing of surgery for ruptured supratentorial arteriovenous malformations // Acta Neurochir. (Wien). 2017. Vol. 159, № 11. P. 2103–2112.
308. Hernesniemi J. et al. Present State of Microneurosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations. 2010. P. 71–76.
309. Alén J.F. et al. Cerebral microarteriovenous malformations: a series of 28 cases // J. Neurosurg. 2013. Vol. 119, № 3. P. 594–602.
310. Stemer A.B. et al. Acute embolization of ruptured brain arteriovenous malformations // J. Neurointerv. Surg. 2013. Vol. 5, № 3. P. 196–200.
311. Saatci I. et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course // J. Neurosurg. 2011. Vol. 115, № 1. P. 78–88.
312. Potts M.B. et al. Curing arteriovenous malformations using embolization // Neurosurg. Focus. 2014. Vol. 37, № 3. P. E19.
313. Wong J. et al. Microsurgery for ARUBA Trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation)–Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformations // Stroke. 2017. Vol. 48, № 1. P. 136–144.
314. Valavanis A., Yasargil M.G. The Endovascular Treatment of Brain Arteriovenous Malformations. 1998. P. 131–214.
315. Ding D. et al. Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations // J. Neurosurg. 2014. Vol. 121, № 2. P. 470–481.
316. Niini T. et al. Perioperative Treatment of Brain Arteriovenous Malformations Between 2006 and 2014: The Helsinki Protocol // Neurocrit. Care. 2019. Vol. 31, № 2. P. 346–356.
317. Starke R.M. et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort // J. Neurosurg. 2017. Vol. 126, № 1. P. 36–44.
318. Abla A.A. et al. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection // J. Neurosurg. 2015. Vol. 122, № 2. P. 419–432.
319. Cho W.-S. et al. Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // J. Korean Neurosurg. Soc. 2018. Vol. 61, № 2. P. 127–166.
320. Thompson B.G. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms // Stroke. 2015. Vol. 46, № 8. P. 2368–2400.

321. Karbe A.-G., Vajkoczy P. Postoperative management and follow-up after resection of arteriovenous malformations // J. Neurosurg. Sci. 2018. Vol. 62, № 4.
322. Torné R., Rodríguez-Hernández A., Lawton M.T. Intraoperative arteriovenous malformation rupture: causes, management techniques, outcomes, and the effect of neurosurgeon experience // Neurosurg. Focus. 2014. Vol. 37, № 3. P. E12.
323. Choque-Velasquez J. et al. Current advances in epilepsy among patients with arteriovenous malformations // Explor. Neurosci. 2024. Vol. 3, № 3. P. 175–197.
324. Englot D.J. et al. Seizure Predictors and Control After Microsurgical Resection of Supratentorial Arteriovenous Malformations in 440 Patients // Neurosurgery. 2012. Vol. 71, № 3. P. 572–580.
325. Zheng P. et al. Early rehabilitation after acute intracerebral hemorrhage in China—a need for new research directions and more data: A systematic review // Geriatr. Nurs. (Minneap). 2025. Vol. 64. P. 103339.
326. Juckett L.A. et al. Implementation Science to Advance Health Equity in Stroke Rehabilitation // J. Am. Heart Assoc. 2024. Vol. 13, № 7.
327. Liu N. et al. Randomized Controlled Trial of Early Rehabilitation After Intracerebral Hemorrhage Stroke // Stroke. 2014. Vol. 45, № 12. P. 3502–3507.
328. Bako A.T. et al. Postacute Discharge Destination and Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2025. Vol. 56, № 9. P. 2658–2668.
329. Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. N 788Н об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых. Российская Федерация, 2020.
330. Белкин А.А. et al. Разработка и валидация ПИТС-индекса для оценки тяжести синдрома последствий интенсивной терапии: описательное проспективное несравнительное когортное исследование // Ann. Crit. Care. 2024. № 4. P. 58–72.
331. Hiser S.L. et al. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates // J. Intensive Care. 2023. Vol. 11, № 1. P. 23.
332. Belkin A.A. et al. Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists // Ann. Crit. Care. 2022. № 2. P. 7–40.
333. Spies C.D. et al. Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings – Results of an expert consensus and feasibility field test // J. Intensive Care Soc. 2021. Vol. 22, № 2. P. 159–174.
334. Beadman M., Carraretto M. Key elements of an evidence-based clinical psychology service within adult critical care // J. Intensive Care Soc. 2023. Vol. 24, № 2. P. 215–221.
335. Reimers A., Odin P., Ljung H. Drug-Induced Cognitive Impairment // Drug Saf. 2025. Vol. 48, № 4. P. 339–361.
336. Chu Y. et al. Instruments to measure postintensive care syndrome: a scoping review protocol // BMJ Open. 2022. Vol. 12, № 10. P. e061048.
337. Nakanishi N. et al. Instruments to assess post-intensive care syndrome assessment: a scoping review and modified Delphi method study // Crit. Care. 2023. Vol. 27, № 1. P. 430.
338. Xiao Z. et al. Development and validation of early prediction models for new-onset functional impairment in patients after being transferred from the ICU // Sci. Rep. 2024. Vol. 14, № 1. P. 11902.
339. Mazwi N. et al. Effects of mobility dose on discharge disposition in critically ill stroke patients // PM&R. 2023. Vol. 15, № 12. P. 1547–1556.
340. Yen H.-C. et al. Early Mobilization of Mild-Moderate Intracerebral Hemorrhage Patients in a Stroke Center: A Randomized Controlled Trial // Neurorehabil. Neural Repair. 2020. Vol. 34, № 1. P. 72–81.

341. Yang X. et al. More is less: Effect of ICF-based early progressive mobilization on severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the NICU // Front. Neurol. 2022. Vol. 13.
342. Foudhaili A. et al. Early mobilization in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage may im-prove functional status and reduce cerebral vasospasm rate: a systematic review with meta-analysis // J. Rehabil. Med. 2024. Vol. 56. P. jrm41225.
343. Mariana de Aquino Miranda J. et al. Early mobilization in acute stroke phase: a systematic review // Top. Stroke Rehabil. 2023. Vol. 30, № 2. P. 157–168.
344. Sepúlveda P. et al. Protocolized strategies to encourage early mobilization of critical care patients: challenges and success // Crit. Care Sci. 2025. Vol. 37.
345. Kinoshita T. et al. Evaluation of severe adverse events during rehabilitation for acute-phase patients // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101, № 25. P. e29516.
346. Woodbridge H.R. et al. Assessing the safety of physical rehabilitation in critically ill patients: a Delphi study // Crit. Care. 2024. Vol. 28, № 1. P. 144.
347. Schaller S.J. et al. Guideline on positioning and early mobilisation in the critically ill by an expert panel // Intensive Care Med. 2024. Vol. 50, № 8. P. 1211–1227.
348. Gregori-Pla C. et al. Blood flow response to orthostatic challenge identifies signatures of the failure of static cerebral autoregulation in patients with cerebrovascular disease // BMC Neurol. 2021. Vol. 21, № 1. P. 154.
349. Rethnam V. et al. Early mobilisation post-stroke: a systematic review and meta-analysis of individual participant data // Disabil. Rehabil. 2022. Vol. 44, № 8. P. 1156–1163.
350. Клинические рекомендации Союза реабилитологов России. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. URL: https://rehabrus.ru/Docs/Protokol_Vertikalizaciya.pdf [Electronic resource].
351. Zavaliy L.B. et al. Passive verticalization of patients in a multiprofile ICU // Anesteziol. i Reanimatol. 2020. № 6. P. 44.
352. Kumble S. et al. Physiological Effects of Early Incremental Mobilization of a Patient with Acute Intracerebral and Intraventricular Hemorrhage Requiring Dual External Ventricular Drainage // Neurocrit. Care. 2017. Vol. 27, № 1. P. 115–119.
353. Küçük A.O. et al. The association of early passive mobilization with intracranial pressure in the adult intensive care unit: A prospective, cohort study // Nurs. Crit. Care. 2025. Vol. 30, № 3.
354. Ramazanov G.R. et al. Progressive Early Rehabilitation Program Applied to Patients with Acute Cerebrovascular Accident // Russ. Neurol. J. 2020. Vol. 25, № 3. P. 17–25.
355. Imai R. et al. Regional cerebral oxygen saturation during initial mobilization of critically ill patients is associated with clinical outcomes: a prospective observational study // Intensive Care Med. Exp. 2025. Vol. 13, № 1. P. 13.
356. Yang Y. et al. Clinical effect of pulmonary rehabilitation in patients with mechanical ventilation: A meta-analysis // Int. J. Artif. Organs. 2024. Vol. 47, № 2. P. 96–106.
357. Rodrigues-Gomes R.M. et al. Effects of rapid chest compression technique on intracranial and cerebral perfusion pressures in acute neurocritical patients: a randomized controlled trial // Crit. Care. 2025. Vol. 29, № 1. P. 159.
358. Rose L. et al. Interventions to enable communication for adult patients requiring an artificial airway with or without mechanical ventilator support // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 2021, № 10.
359. Klem H.E. et al. Tidlig aktivitet hos respiratorpasienter – en metaanalyse // Tidsskr. Den Nor. legeforening. 2021.
360. Eimer C. et al. The Effect of Physical Therapy on Regional Lung Function in Critically Ill Patients // Front. Physiol. 2021. Vol. 12.
361. Shahid J., Kashif A., Shahid M.K. A Comprehensive Review of Physical Therapy Interventions for Stroke Rehabilitation: Impairment-Based Approaches and Functional Goals. // Brain Sci. 2023. Vol. 13, № 5.

362. Langton-Frost N. et al. Development and Implementation of a New Model of Care for Patients With Stroke, Acute Hospital Rehabilitation Intensive SErvices // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2023. Vol. 102, № 2S. P. S13–S18.
363. Zhou W. et al. Effect of early mobilization combined with early nutrition on acquired weakness in critically ill patients (EMAS): A dual-center, randomized controlled trial // PLoS One. 2022. Vol. 17, № 5. P. e0268599.
364. Formenti P. et al. Combined Effects of Early Mobilization and Nutrition on ICU-Acquired Weakness // Nutrients. 2025. Vol. 17, № 6. P. 1073.
365. Suputtitada A. et al. Best Practice Guidelines for the Management of Patients with Post-Stroke Spasticity: A Modified Scoping Review // Toxins (Basel). 2024. Vol. 16, № 2. P. 98.
366. Verduzco-Gutierrez M. et al. AAPM&R consensus guidance on spasticity assessment and management // PM&R. 2024. Vol. 16, № 8. P. 864–887.
367. Badjatia N. et al. Neuromuscular Electrical Stimulation and High-Protein Supplementation After Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Phase 2 Randomized Clinical Trial. // Neurocrit. Care. 2021. Vol. 35, № 1. P. 46–55.
368. Zayed Y. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Aust. Crit. Care. 2020. Vol. 33, № 2. P. 203–210.
369. Dziewas R. et al. Decannulation ahead: a comprehensive diagnostic and therapeutic framework for tracheotomized neurological patients // Neurol. Res. Pract. 2025. Vol. 7, № 1. P. 18.
370. Dunn K., Rumbach A., Finch E. Dysphagia in non-traumatic subarachnoid haemorrhage: a scoping review // Neurosurg. Rev. 2020. Vol. 43, № 4. P. 1079–1087.
371. Skoretz S.A. et al. A Systematic Review of Tracheostomy Modifications and Swallowing in Adults // Dysphagia. 2020. Vol. 35, № 6. P. 935–947.
372. Belkin A.A., Ershov V.I., Ivanova G.E. Impairment of swallowing in urgent conditions-postextubation dysphagia // Anesteziol. i Reanimatol. 2018. № 4. P. 76.
373. McIntyre M. et al. Risk Factors for Postextubation Dysphagia: A Systematic Review and Meta-analysis // Laryngoscope. 2022. Vol. 132, № 2. P. 364–374.
374. Suntrup-Krueger S. et al. Pharyngeal electrical stimulation for postextubation dysphagia in acute stroke: a randomized controlled pilot trial // Crit. Care. 2023. Vol. 27, № 1. P. 383.
375. McRae J. et al. The role of speech and language therapists in the intensive care unit // J. Intensive Care Soc. 2020. Vol. 21, № 4. P. 344–348.
376. Barra M.E. et al. Multidisciplinary Approach to Sedation and Early Mobility of Intubated Critically Ill Neurologic Patients Improves Mobility at Discharge // The Neurohospitalist. 2023. Vol. 13, № 4. P. 351–360.
377. Liu Y. et al. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Evidence-Based Complement. Altern. Med. 2019. Vol. 2019. P. 1–10.
378. Burry L. et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 2019, № 9.
379. Ottens T.H. et al. The Delphi Delirium Management Algorithms. A practical tool for clinicians, the result of a modified Delphi expert consensus approach. // Delirium. 2024.
380. Potievskaya V.I. et al. Sedation of patients in intensive care units // Anesteziol. i Reanimatol. 2020. № 5. P. 7.
381. Porhomayon J. et al. The Impact of High Versus Low Sedation Dosing Strategy on Cognitive Dysfunction in Survivors of Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2015. Vol. 7, № 2. P. 43–48.
382. Fischer T. et al. Strategies for Pain Assessment in Adult Patients With Delirium: A

Scoping Review // J. Pain Symptom Manage. 2019. Vol. 58, № 3. P. 487-502.e11.
383. Nordness M.F. et al. Depression predicts long-term cognitive impairment in survivors of critical illness // J. Trauma Acute Care Surg. 2021. Vol. 90, № 1. P. 79–86.
384. Tilburgs B. et al. Associations Between Physical, Cognitive, and Mental Health Domains of Post-Intensive Care Syndrome and Quality of Life: A Longitudinal Multicenter Cohort Study // Crit. Care Med. 2025. Vol. 53, № 1. P. e74–e86.
385. Mercier L.J. et al. Development and integration of a music therapy program in the neurologic inpatient setting: a qualitative study // Disabil. Rehabil. 2025. Vol. 47, № 9. P. 2304–2313.
386. Byun E. et al. Sleep Disturbance and Self-management in Adults With Subarachnoid Hemorrhage: A Qualitative Study // Clin. Nurs. Res. 2022. Vol. 31, № 4. P. 632–638.
387. Tang B.H.Y. et al. Melatonin Use in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis // Crit. Care Med. 2025. Vol. 53, № 9. P. e1714–e1724.
388. Fang C. et al. Effect of earplugs and eye masks on the sleep quality of intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis // J. Adv. Nurs. 2021. Vol. 77, № 11. P. 4321–4331.
389. International Stroke Conference (ISC) 2017. Abstract 93. Presented February 22, 201. (2017). ICH Survivors at High Risk for Depression then Dementia. 23–24.
390. Algeo N., Aitken L.M. The evolving role of occupational therapists in adult critical care in England // Irish J. Occup. Ther. 2019. Vol. 47, № 2. P. 74–94.
391. Prohaska C.C. et al. Patterns of utilization and effects of hospital-specific factors on physical, occupational, and speech therapy for critically ill patients with acute respiratory failure in the USA: results of a 5-year sample // Crit. Care. 2019. Vol. 23, № 1. P. 175.
392. Bellon F. et al. The efficacy of nursing interventions on sleep quality in hospitalized patients: A systematic review of randomized controlled trials // Int. J. Nurs. Stud. 2021. Vol. 115. P. 103855.
393. Belkin A.A. et al. Prolonged Disorder of Consciousness — a New Concept in the Evaluation of Chronical Disorders of Consciousness in ICU Patients. A Multi-Disciplinary Concensus // Ann. Crit. Care. 2021. № 2. P. 7–16.
394. Stein J. et al. Which Road to Recovery?: Factors Influencing Postacute Stroke Discharge Destinations: A Delphi Study // Stroke. 2022. Vol. 53, № 3. P. 947–955.
395. Winstein C.J. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery // Stroke. 2016. Vol. 47, № 6.
396. Chen Y.-T. et al. Assessment of rehabilitation following subarachnoid haemorrhage in China: findings from the Chinese Stroke Center Alliance // BMC Neurol. 2023. Vol. 23, № 1. P. 291.
397. Hayward K.S. et al. Control intervention design for preclinical and clinical trials: Consensus-based core recommendations from the third Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable // Int. J. Stroke. 2024. Vol. 19, № 2. P. 169–179.
398. Teasell R. et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. *Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke;* 6th Edition Update 2019 // Int. J. Stroke. 2020. Vol. 15, № 7. P. 763–788.
399. Ifejika N.L. et al. Improving Access to Stroke Rehabilitation and Recovery: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2025. Vol. 56, № 9.
400. Fedor B.A. et al. Motor Rehabilitation Provides Modest Functional Benefits After Intracerebral Hemorrhage: a Systematic Review and Meta-Analysis of Translational Rehabilitation Studies // Transl. Stroke Res. 2025. Vol. 16, № 2. P. 484–511.
401. Dunn K., Rumbach A., Finch E. Language function in the acute phase following non-traumatic subarachnoid haemorrhage: A prospective cohort study // J. Commun. Disord.

2022. Vol. 96. P. 106192.
402. Huang J. et al. Effects of physical therapy-based rehabilitation on recovery of upper limb motor function after stroke in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Palliat. Med. 2022. Vol. 11, № 2. P. 521–531.
403. Chen J., Or C.K., Chen T. Effectiveness of Using Virtual Reality–Supported Exercise Therapy for Upper Extremity Motor Rehabilitation in Patients With Stroke: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // J. Med. Internet Res. 2022. Vol. 24, № 6. P. e24111.
404. Zhang T. et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of stroke rehabilitation // Stroke Vasc. Neurol. 2020. Vol. 5, № 3. P. 250–259.
405. Laver K.E. et al. Telerehabilitation services for stroke // Cochrane Database Syst. Rev. 2020. Vol. 2020, № 1.
406. ZHU Jinfeng, ZHANG Yuanxing, WANG Fang et al. The effectiveness and safety of telerehabilitation management in stroke patients : an overview of systematic reviews // Chinese J. Nurs. 2022. Vol. 57, № 12. P. 1447–1455.
407. Nascimento L.R. et al. Home-based exercises are as effective as equivalent doses of centre-based exercises for improving walking speed and balance after stroke: a systematic review // J. Physiother. 2022. Vol. 68, № 3. P. 174–181.
408. Puthucheary Z. et al. The Post-ICU presentation screen (PICUPS) and rehabilitation prescription (RP) for intensive care survivors part II: Clinical engagement and future directions for the national Post-Intensive care Rehabilitation Collaborative // J. Intensive Care Soc. 2022. Vol. 23, № 3. P. 264–272.
409. Sazonov I.E. et al. The use of cytoflavin in the acute period of hemorrhagic stroke // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2018. Vol. 118, № 2. P. 23.
410. Belkin A.A. et al. Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency // S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry. 2024. Vol. 124, № 4. P. 108.
411. Belkin A.A. et al. Adjuvant pharmacological modulation with Cytoflavin in rehabilitation at stages 2—3 in patients with acute cerebral insufficiency and post-intensive care syndrome // S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry. 2025. Vol. 125, № 3. P. 78.
412. Belkin A.A., Belkin V.A., Vasilchenko I.E. Dynamics of emotional-cognitive and motor disorder domains in the Post Intensive Care Syndrome structure in acute cerebral insufficiency patients // Phys. Rehabil. Med. Med. Rehabil. 2024. Vol. 6, № 4. P. 348–359.
413. Marquez-Romero J.M. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute intracerebral hemorrhage, the FMRICH trial // Clin. Neurol. Neurosurg. 2020. Vol. 190. P. 105656.
414. Kubiszewski P. et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity // JAMA Neurol. 2021. Vol. 78, № 1. P. 61.
415. Epprecht L. et al. Sexual Dysfunction After Good-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // World Neurosurg. 2018. Vol. 111. P. e449–e453.
416. Голанов А.В., Костюченко В.В. Нейрохирургия на Гамма-Ноже. 2018. Vol. 708.
417. Thrash G.W. et al. Stereotactic radiosurgery treatment of pediatric arteriovenous malformations: a PRISMA systematic review and meta-analysis // Child's Nerv. Syst. 2025. Vol. 41, № 1. P. 188.
418. Lim J.H., Kim M.J. Considerations for the Use of Stereotactic Radiosurgery to Treat Large Arteriovenous Malformations // Biomedicines. 2024. Vol. 12, № 9. P. 2003.
419. Shaaban A. et al. Repeat Single-Session Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: A Systematic Review, Meta-Analysis, and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines // Neurosurgery. 2025. Vol. 96, №

1. P. 29–40.
420. Chapman N. et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure–Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History // Stroke. 2004. Vol. 35, № 1. P. 116–121.
421. Biffi A. et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage // JAMA. 2015. Vol. 314, № 9. P. 904.
422. Hilkens N.A. et al. Blood pressure levels and the risk of intracerebral hemorrhage after ischemic stroke // Neurology. 2017. Vol. 88, № 2. P. 177–181.
423. Al-Shahi Salman R. et al. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial // Lancet Neurol. 2021. Vol. 20, № 10. P. 842–853.
424. Pennlert J. et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation // Stroke. 2017. Vol. 48, № 2. P. 314–320.
425. Schreuder F.H.B.M. et al. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet Neurol. 2021. Vol. 20, № 11. P. 907–916.
426. Reddy V.Y. et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, № 24. P. 2964–2975.
427. Hucker W.J. et al. WATCHMAN implantation in patients with a history of atrial fibrillation and intracranial hemorrhage // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2020. Vol. 59, № 2. P. 415–421.
428. Nielsen-Kudsk J.E. et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study // EuroIntervention. 2017. Vol. 13, № 3. P. 371–378.
429. Schrag M. et al. Left Atrial Appendage Closure for Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation: the LAA-CAA Cohort // Transl. Stroke Res. 2021. Vol. 12, № 2. P. 259–265.
430. Kuramatsu J.B. et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, № 19. P. 1709–1723.
431. Cho S.-M. et al. Reversal and Resumption of Antithrombotic Therapy in LVAD-Associated Intracranial Hemorrhage // Ann. Thorac. Surg. 2019. Vol. 108, № 1. P. 52–58.
432. Islam M.M. et al. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies // Neuroepidemiology. 2018. Vol. 51, № 3–4. P. 166–176.
433. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke // Stroke. 2016. Vol. 47, № 2. P. 356–364.
434. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, № 18. P. 1713–1722.
435. Robinson J.G. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372, № 16. P. 1489–1499.
436. Sanz-Cuesta B.E., Saver J.L. Lipid-Lowering Therapy and Hemorrhagic Stroke Risk // Stroke. 2021. Vol. 52, № 10. P. 3142–3150.
437. Barr J.C., Ogilvy C.S. Selection of Treatment Modalities or Observation of Arteriovenous Malformations // Neurosurg. Clin. N. Am. 2012. Vol. 23, № 1. P. 63–75.
438. Brain arteriovenous malformations. 2021. P. 171–178.
439. Holloway R.G. et al. Palliative and End-of-Life Care in Stroke // Stroke. 2014. Vol. 45, № 6. P. 1887–1916.

440. Epstein R.M. et al. Why The Nation Needs A Policy Push On Patient-Centered Health Care // Health Aff. 2010. Vol. 29, № 8. P. 1489–1495.
441. Fromme E.K. et al. POLST Registry Do-Not-Resuscitate Orders and Other Patient Treatment Preferences // JAMA. 2012. Vol. 307, № 1. P. 34.
442. Rosen D.S., Macdonald R.L. Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: A Systematic Review // Neurocrit. Care. 2005. Vol. 2, № 2. P. 110–118.
443. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale // J. Neurosurg. 1988. Vol. 68, № 6.
444. Roy D., Milot G., Raymond J. Endovascular Treatment of Unruptured Aneurysms // Stroke. 2001. Vol. 32, № 9. P. 1998–2004.
445. Suponeva N.A. et al. Validation of the modified Rankin Scale in Russia // Neurol. Neuropsychiatry, Psychosom. 2018. Vol. 10, № 4. P. 36–39.
446. Meng X. et al. Radiosurgery-Based AVM Scale Is Proposed for Combined Embolization and Gamma Knife Surgery for Brain Arteriovenous Malformations // Front. Neurol. 2021. Vol. 12.
447. Zabolotskikh I.B. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines // Ann. Crit. Care. 2021. № 1-S. P. 9–143.
448. Adams H.P. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke // Neurology. 1999. Vol. 53, № 1. P. 126–126.
449. Ivankova E.O., Darvin V. V., Bessmertnykh M.A. Evaluation of the immediate and long-term results of endovascular treatment of ruptured vertebrobasilar artery aneurysms in an acute period of hemorrhage // Russ. J. Neurosurg. 2019. Vol. 20, № 4. P. 31–37.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Нейрохирурги и эндоваскулярные хирурги

Крылов Владимир Викторович – академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист нейрохирург Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института функциональной нейрохирургии ФГБНУ РЦНН, заведующий кафедрой фундаментальной нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Усачев Дмитрий Юрьевич - академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, президент Ассоциации нейрохирургов России

Арустамян Сергей Размикович, д.м.н., ведущий научный сотрудник 4 отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, профессор

кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Бахарев Евгений Юрьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ"

Берестов Вадим Вячеславович, к.м.н., научный сотрудник НИЦ эндоваскулярный нейрохирургии ФГБУ ФЦМН ФМБА РФ, врач-нейрохирург ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»

Годков Иван Михайлович – д.м.н., руководитель службы нейрохирургии и нейротравмы Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ, доцент кафедры фундаментальной нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Дмитриев Александр Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, врач-нейрохирург отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Орлов Кирилл Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации ФНМО МИ ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", руководитель научно-исследовательского центра эндоваскулярной нейрохирургии ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ГБУЗ города Москвы "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы", директор Ассоциации эндоваскулярных нейрохирургов имени академика Ф.А. Сербиненко

Пилипенко Юрий Викторович – д.м.н., ведущий научный сотрудник 3 отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, доцент кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Полунина Наталья Алексеевна – д.м.н., доцент кафедры фундаментальной нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», нейрохирург Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ

Природов Александр Владиславович – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО

«Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ"

Рак Вячеслав Августович, к.м.н., доцент кафедры фундаментальной нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Хамурзов Валерий Альбертович – врач-нейрохирург отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Хейреддин Али Садек, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ

Элиава Шалва Шалвович - член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 3 отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Яковлев Сергей Борисович – д.м.н., заведующий 4 отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, профессор кафедры детской нейрохирургии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ

2. Неврологи

Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Алашеев Андрей Марисович, д.м.н., главный внештатный специалист невролог Минздрава России по Уральскому федеральному округу, заведующий неврологическим отделением для больных с НМК ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», член WSO и fellow-член ESO.

Белоусова Ольга Беннуановна – д.м.н., главный научный сотрудник 3 отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

***Вознюк Игорь Алексеевич*,** д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-невролог Комитета по Здравоохранению Санкт-Петербурга, главный внештатный

специалист-невролог Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача по неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академ. И.П. Павлова.

Гехт Алла Борисовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно- практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов

Гусев Евгений Иванович, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, председатель Всероссийского общества неврологов.

Завалий Леся Богдановна, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Кольцов Иван Алексеевич, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории сосудистых заболеваний головного мозга ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии ФГБУ ФЦМН ФМБА России.

Марская Наталия Андреевна**,** научный сотрудник отдела сосудистых заболеваний нервной системы ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Фидлер Михаил Сергеевич, эксперт-аналитик отдела аналитической работы управления по реализации функций НМИЦ по неврологии, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Харитонова Татьяна Витальевна, к.м.н., старший научный сотрудник ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по ПФО, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, член Правления Всероссийского общества неврологов.

Щукин Иван Александрович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии ФГБУ ФЦМН ФМБА России

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова, президент Ассоциации "Общество неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области"

3. Рентгенологи

Григорьева Елена Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой рентгенологии ФГБОУ ВО «Российский Университет медицины» Минздрава РФ НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клиники НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко

Пронин Игорь Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, заместитель директора ФГАУ «НМИЦ» нейрохирургии им. Ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России

4. Радиотерапевты

Голанов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лестровая Арина Игоревна, к.м.н., младший научный сотрудник отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

5.Анестезиологи и реаниматологи

Баранич Анастасия Ивановна, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, клинический фармаколог отделения анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Карпунин Андрей Юрьевич – к.м.н., первый заместитель министра здравоохранения Республики Алтай, заместитель директора ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» по организационной методической работе

Куликов Александр Сергеевич – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Курдюмова Наталия Вячеславовна - д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лубнин Андрей Юрьевич - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Петриков Сергей Сергеевич – академик РАН, профессор РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, президент МОО «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов»

Савин Иван Анатольевич - д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии отделения анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

6. Реабилитологи

Иванова Галина Евгеньевна**,** д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Председатель диссертационного совета при ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, Председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», генеральный секретарь Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов.

Белкин Андрей Августович*,* д.м.н., профессор кафедр анестезиологии-реаниматологии, физической реабилитационной медицины и нервных болезней ФГБОУ

ВО «Уральский государственный медицинский университет», директор Клинического института мозга, главный внештатный специалист МЗ РФ по реабилитации в Уральском федеральном округе.

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-неврологи
2. врачи-нейрохирурги
3. врачи-анестезиологи-реаниматологи
4. врачи по медицинской реабилитации
5. врачи-рентгенологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021) (https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/100)

2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 г. №203н «Об утверждении критериев качества оценки медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 № 46740); (http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016?rangeSize=1) действовал до 31.08.2025;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 28 мая 2025 г. №

82382);(http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045); вступил в силу с 01.09.2025;

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10) (https://mkb-10.com/);

6. Государственный реестр лекарственных средств (http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx);

7. Приказ Минздрава России № 804н от 13 октября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 7 ноября 2017, регистрационный № 48808 (ред. 24.03.2020)

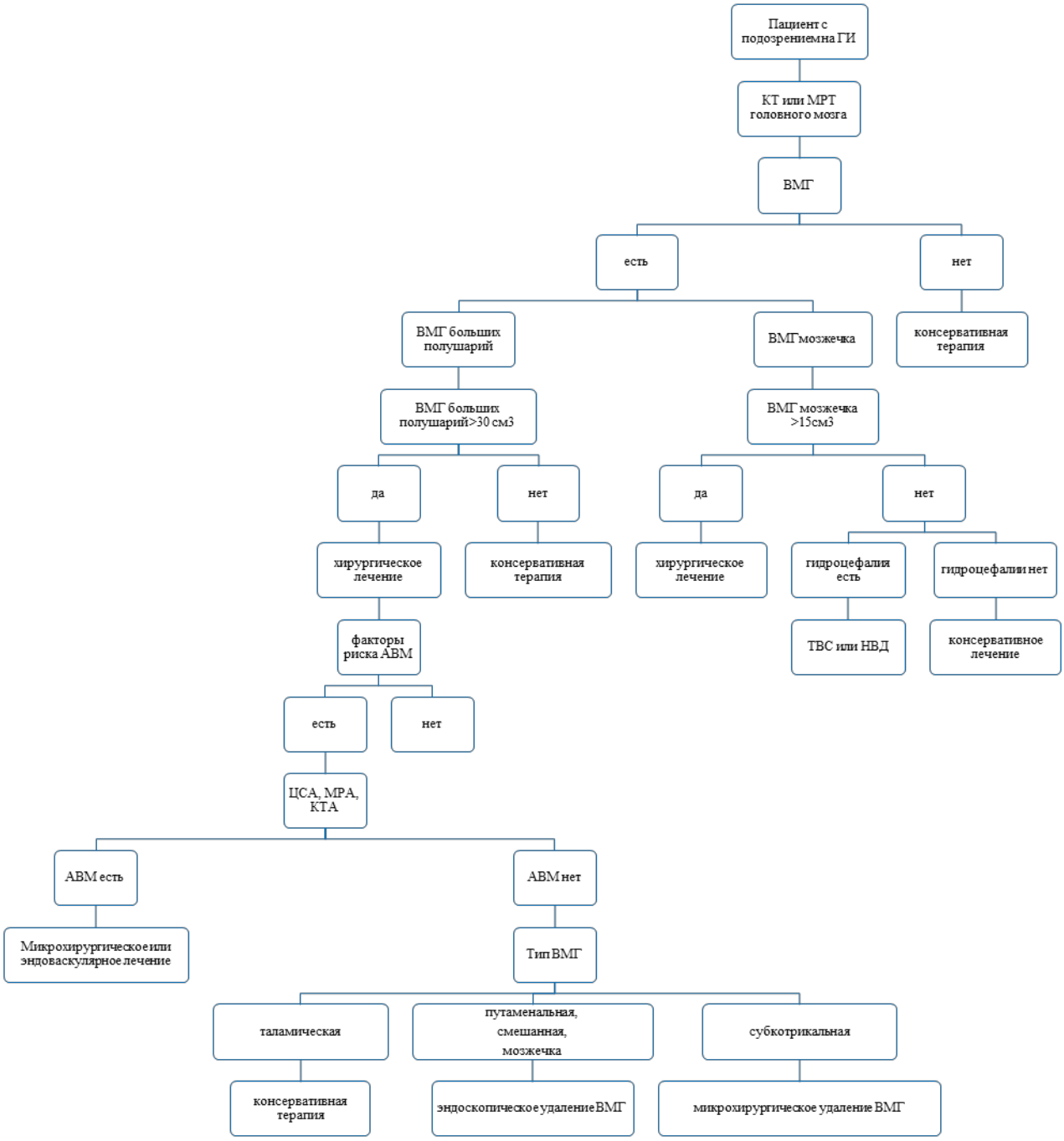
Таблица 1. Методы коммуникации с пациентом после инсульта, применяемые при оказании паллиативной помощи [439]

Метод	Комментарий / Пример
Стратегии построения доверия	Поощряйте пациентов и их семьи к общению; признайте ошибки; будьте скромны; проявляйте уважение; не навязывайте решения; внимательно слушайте, прежде чем ответить.
«Предупредительный выстрел»	Когда начинаете обсуждение плохих новостей: «Боюсь, мне нужно поделиться с вами неприятными новостями».
Используйте тишину эффективно.	После сообщения плохих новостей не поддавайтесь искушению заполнить паузу новыми медицинскими фактами.
Информация о темпе и периодическая обратная связь	«Мы на верном пути?» «Что важного для вас мы не упомянули?»
Используйте слово «умирание» эффективно.	«Судя по тому, что с вами происходит, и насколько сильно вы заболели, я считаю, что вы (ваш близкий человек) умираете».
Осторожно используйте слово «извините».	Часто ошибочно интерпретируется как отчужденность, жалость или признание ответственности.
Высказывания типа «Я хотел бы»	Одновременное выражение эмпатии и ограничений лечения: «Я хотел бы, чтобы у нас были лучшие методы лечения вашего заболевания».
Помогите разработать стратегии преодоления трудностей.	«Что вам дает силы или поддержку?» «Что помогало в прошлом?»
Инструменты коммуникации для разрешения конфликтов	Активное слушание, самораскрытие, объяснение своей точки зрения, переосмысление и мозговой штурм
Стратегии переосмысления надежды	Легкий юмор, обзор жизни, концентрация на значимых действиях

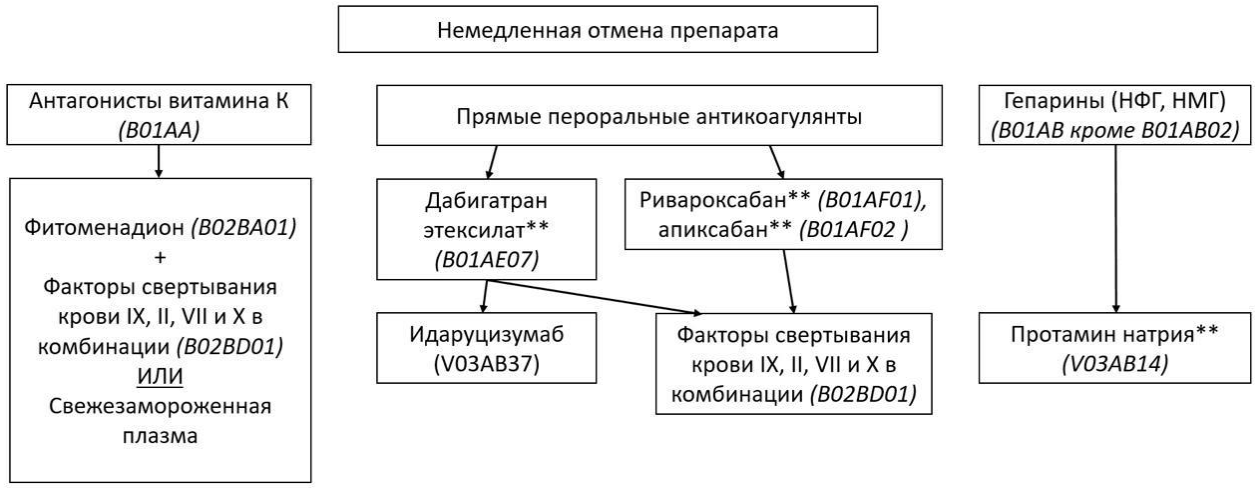
Подытожьте и сформулируйте свое понимание.	«Позвольте мне убедиться, что я вас правильно понял».
Реакция на эмоции:	
Назовите выраженную эмоцию.	«Я вижу, что это очень расстраивает». «Кажется, вы потрясены этой новостью».
Поймите и проявите сочувствие, если оно искреннее.	«Представляю, как это тяжело». «Я бы, наверное, чувствовал то же самое». «Не могу представить, насколько это тяжело для вас».
Уважайте поведение семьи.	«Любой на вашем месте расстроился бы». «Многие сейчас рассердились бы».
Поддержите семью, выразив готовность помочь.	«Мы справимся с этим вместе». «Вы хотите, чтобы я кому-нибудь позвонил?»
Узнайте больше о том, что скрывается за эмоцией	«Расскажите, что вас больше всего расстраивает» «Расскажите, что вас больше всего беспокоит»

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с геморрагическим инсультом по типу формирования гипертензивной внутримозговой гематомы (диагностика и выбор метода хирургического лечения)



Приложение Б2. Алгоритм инактивации антитромботических средств (B01) на фоне гипертензивной внутримозговой гематомы [5,37,116,117].



Приложение Б3. СТОП-сигналы начала и продолжения реабилитационных процедур [330, 331].

Абсолютные противопоказания к началу мобилизации:

- Острый инфаркт миокарда в момент начала мобилизации
- Субарахноидальное кровоизлияние при неклипированной аневризме
- Шок
- Тромбоэмболия легочной артерии, прогрессирующий тромбоз вен нижних конечностей по данным ультразвукового исследования или наличие флотирующего тромба (в отсутствии кава-фильтра, временного, постоянного***)
- Нестабилизированный перелом позвоночника, таза, нижних конечностей
- Отказ пациента
- Необходимость нейромышечной блокады
- Активное кровотечение
- Наружная кардиостимуляция

Относительные противопоказания к началу мобилизации:

- Отсутствие в составе МДРК подготовленного врача-анестезиолога--реаниматолога, врача по медицинской реабилитации, а также возможности адекватного аппаратного мониторинга на этапах реабилитации

Динамические СТОП-сигналы

№	*Раздел мониторинга*	*Диапазон допустимых значений* ⚠	*Метод регистрации*	*Противопоказания к началу или STOP сигналы в ходе проведения** ⊖
Обязательные модальности				

1	Волемический статус	**отрицательный PLR-test**	клинический тест	положительный PLR-тест
2	Систолическое давление (САД)	>90; <180 мм рт. ст. >90; <200	неинвазивный (инвазивный при показаниях по основному заболеванию) аппаратный мониторинг	✓ Снижение САД более, чем на 20 мм рт. ст. или 20% от исходного ✓ САД <100 или >180 в течение более 3 минут манипуляции
3	Диастолическое давление (ДАД)	>50; <110 мм рт. ст.		✓ Снижение ДАД на 10 мм рт. ст. или 20% от исходного уровня в течение более 3 минут ✓ ДАД<50 или >110
4	Среднее артериальное давление (СрАД)	≥60 мм рт. ст.≤110 мм рт. ст.		✓ СрАД <60 или >110 ✓ Снижение среднего АД на 15 мм рт. ст.
5	Центральная гемодинамика	отсутствие признаков острого коронарного синдрома	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ мониторинг)	✓ Депрессия сегмента ST (> 2 мм) с нормальной ЭКГ покоя ✓ Подъем ST сегмента (> 1 мм) в отведениях без патологических зубцов Q (кроме V1 или AVR) ✓ Отрицательные или нарастающие Т
6	Сердечный ритм	Синусовый ритм или постоянная форма фибрилляции предсердий		✓ Остро возникшая аритмия] ✓ Появление блокады ножки пучка Гиса, особенно если она неотличима от желудочковой тахикардии («тахикардия с широкими комплексами») ✓ Нарастание желудочковой экстрасистолии,

				особенно если она превышает 30% от синусовых комплексов
7	Частота сердечных сокращений (ЧСС)	>50; <130 в мин	неинвазивный аппаратный или клинический мониторинг	✓ <60 или >130 в течение 3 минут или нарастание частоты на 20%
8	Фармакологическая поддержка гемодинамики	Дофамин ≤10 мкг/кг/мин Норадреналин ≤0,1 мкг/кг/мин		Повышение в течение 3 минут после начала маневра расхода препаратов для адекватного гемодинамического обеспечения
9	Сатурация (SpO_2)	≥90%	пульсоксиметрия	Снижение <90% в течение 3 минут десатурация на 4% 5% и более от начального уровня
10	Уровень сознания или седации	шкала седации RASS = [-5;2] Состояние пациента, не требующее назначения дополнительно седации и (или) нейролепсии («спокойный пациент»).	клинический мониторинг или BIS (ЭЭГ) – мониторинг (Электроэнцефалография с видеомониторингом)	✓ RASS <-3 или >2 ✓ Снижение уровня сознания на 1 и более 2 баллов ✓ Повышение потребности в седации (в том числе и для синхронизации с аппаратом ИВЛ) ✓ Судорожная активность ✓ Психомоторное возбуждение
11	Болевой статус	0 по шкале болевого поведения BPS или 0 по шкале ВАШ	клинический мониторинг	появление или усиление боли
12	Частота дыхания (ЧДД)	>10; ≤40 >5; <40	неинвазивный аппаратный или клинический мониторинг	✓ Бради- или тахипноэ ✓ одышка и свистящее дыхание
13	Аксиллярная температура	>36,0; <38,5ºС	термометрия	<36.0 или ≥38.5
14	Индекс одышки Борг	<11-13>	клинический мониторинг	Индекс одышки Борга >13
15	Статус вегетативной нервной системы	отсутствие клинических признаков	клинический контроль	Пароксизм острой дисавтономии: появление

		дисфункции		потоотделения; тахикардии; гипертермии; повышение мышечного тонуса, побледнение, слабость
Дополнительные модальности для пациентов на ИВЛ				
1	Синхронность с ИВЛ	Синхронность	клиническое наблюдение	Десинхронизация
2	Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2)	≤60%	газоанализатор аппарата ИВЛ	повышение потребности в кислороде
	Респираторный индекс PaO_2/FiO_2	<300 — острое повреждение легких; < 200 — острый респираторный дистресс синдром *Норма 500* (PaO_2:FiO_2 = 100 мм рт. ст./0,21 = 476)	газоанализатор	Любое снижение респираторного индекса
4	Показатель парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$)	< 60 мм рт. ст.	газоанализатор	нарастание гиперкапнии
3	Положительное давление конца выдоха PEEP	≤10 см H_2O	монитор аппарата ИВЛ	Повышение уровня PEEP

Приложение В. Информация для пациента

Информация для пациента, родственников пациента, ухаживающих лиц

Инсульт – острое заболевание головного мозга, вызванное разрывом или закупоркой сосуда, кровоснабжающего его. Признаками инсульта считаются *внезапное* возникновение слабости мышц лица или конечностей, особенно на одной половине тела, нарушение чувствительности чаще также на одной половине, затруднение произношения или понимания речи. В тяжелых случаях бывает потеря сознания.

Распознать заболевание возможно на месте, немедленно. Для этого используется тест «УЗП». Для этого попросите пострадавшего:

«У» – улыбнуться. Улыбка может быть кривая, уголок губ с одной стороны может быть направлен вниз, а не вверх, лицо может быть перекошено.

«З» – заговорить. Речь может быть невнятная, или отсутствует понимание задания.

«П» – поднять обе руки. Руки поднимаются не одинаково или одна не поднимается совсем.

Очень важно отметить, что все перечисленные симптомы возникают ВНЕЗАПНО (ОСТРО)! Если пострадавший затрудняется выполнить какое-то из этих заданий, необходимо немедленно вызвать скорую помощь, описать симптомы и указать время начала заболевания прибывшим на место медикам. До приезда «скорой» пациента необходимо уложить удобно, голова и плечи должны лежать на возвышение, чтобы не было сгибания, расстегнуть стесняющую одежду, дать достаточный приток свежего воздуха. Ничего не давать в рот, лечение пациента с инсультом осуществляется только в больнице в специализированном отделении.

После проведенного курса лечения в стационаре при выписке пациенту рекомендуют продолжить лечение, которое включает прием препаратов, для предотвращения повторного инсульта. Пациент должен неукоснительно выполнять все рекомендации врача, который будет наблюдать его в течение необходимого времени. При появлении каких-либо новых симптомов следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Пациент, перенесший геморрагический инсульт, нуждается в наблюдении врача-невролога по месту жительства, контроле артериального давления (необходимо заполнять дневник артериального давления), повышении физической активности, контроле веса тела, правильном питании, отказе от курения.

Дневник контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациента с геморрагическим инсультом

Дата	Утро		Вечер	
	Артериальное давление	Частота сердечных сокращений	Артериальное давление	Частота сердечных сокращений

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Классификация Hunt-Hess

Название на русском языке: Классификация Hunt-Hess

Оригинальное название: Classification of patients with intracranial aneurysms according to surgical risk

Источник: [18]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка хирургического риска в зависимости от времени вмешательства при пластике внутричерепных аневризм

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Стадия	Описание
I	Бессимптомное течение или легкая головная боль, небольшая ригидность затылочных мышц, парез ЧМН
II	Парез ЧМН (III пары) или головная боль от умеренной до сильной, ригидность затылочных мышц, парез ЧМН
III	Сонливость, спутанность сознания или легкая очаговая симптоматика
IV	Ступор, гемипарез от умеренного до сильного, начальные признаки децеребрации и вегетативных нарушений
V	Глубокая кома, децеребральная ригидность, агональное состояние

**Серьезные системные заболевания и/или ангиоспазм, переводят пациента в нижележащую стадию*

Приложение Г2. Степень выраженности кровоизлияния по данным КТ на основании оригинальной и модифицированной шкалы Fisher

Название на русском языке: шкала Fisher (оригинальная и модифицированная)

Оригинальное название: Fisher scale, modified Fisher scale

Источник: [11,12]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени выраженности кровоизлияния по данным КТ

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Градация	Оригинальная шкала Fisher	Модифицированная шкала Fisher
0	-	Нет САК и ВЖК

1	Нет САК и ВЖК	САК, тонкий слой, нет ВЖК
2	САК, тонкий слой-< 1 мм	САК, тонкий слой < 1 мм, есть ВЖК
3	САК, толстый слой > 1 мм	САК, толстый слой > 1 мм, нет ВЖК
4	ВМГ или ВЖК	САК, толстый слой > 1 мм, есть ВЖК

Приложение Г3. Степень выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний по Graeb D.A.

Название на русском языке: Степень выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний по Graeb D.A.

Оригинальное название: нет

Источник): [13]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Локализация	Количество баллов
Боковые желудочки (каждый желудочек считается отдельно)	0 – нет крови
	1 – следы крови или незначительное кровоизлияние
	2 - менее половины желудочка заполнено кровью
	3 - более половины желудочка заполнено кровью
	4 - желудочек заполнен и растянут кровью
Третий и четвертый желудочки	0 – нет крови
	1 – наличие крови, желудочек не увеличен
	2 – желудочек заполнен и растянут кровью
Количество баллов	0 - 12

Приложение Г4. Шкала комы Глазго

Название на русском языке: шкала комы Глазго

Оригинальное название: Glasgow Coma Scale

Источник: [442]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка хирургического риска в зависимости от времени вмешательства при пластике внутричерепных аневризм

Содержание (шаблон):

Баллы	Открывание глаз	Речевая реакция	Двигательная реакция
1	Нет	Никаких звуков	Не двигается
2	Открывает на	Издаёт звуки, но не	Патологическое разгибание в

	болевое раздражение	слова	ответ на боль (децеребрационная ригидность)
3	Открывает в ответ на голос	Произносит отдельные слова	Патологическое сгибание в ответ на боль (декортикационная ригидность)
4	Открывает самопроизвольно, наблюдает	Произносит фразы, но речь спутанная	Бессмысленные движения в ответ на боль
5	-	Ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	Локализует боль, пытается её избежать
6	-	-	Выполнение движений по голосовой команде

Ключ (интерпретация):

Баллы	Степени нарушения сознания
15	Ясное сознание
13-14	Умеренное оглушение
10-12	Глубокое оглушение
8 - 9	Сопор
6 - 7	Кома умеренная
4 - 5	Кома глубокая
3	Кома запредельная

Приложение Г5. Оценка тяжести состояния пациентов с САК по шкале WFNS

Название на русском языке: Оценка субарахноидального кровоизлияния (САК) Всемирной федерации неврологических хирургов (WFNS)

Оригинальное название: World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Grading

Источник: [443]

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка тяжести состояния пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

0 степень САК по шкале WFNS: неразорвавшаяся аневризма.

I степень САК по шкале WFNS: оценка по шкале комы Глазго 15 баллов, грубый неврологический дефицит (афазия, гемипарез/гемиплегия) отсутствует.

II степень САК по шкале WFNS: оценка по шкале комы Глазго 13-14 баллов, грубый неврологический дефицит отсутствует.

III степень САК по шкале WFNS: оценка по шкале комы Глазго 13-14 баллов, грубый неврологический дефицит присутствует.

IV степень САК по шкале WFNS: оценка по шкале комы Глазго 7-12 баллов, грубый неврологический дефицит присутствует/отсутствует.

V степень САК по шкале WFNS: оценка по шкале комы Глазго 3-6 баллов, грубый неврологический дефицит присутствует/отсутствует.

Приложение Г6. Шкала Hijdra для оценки интенсивности аневризматического САК

Название на русском языке: Шкала Hijdra

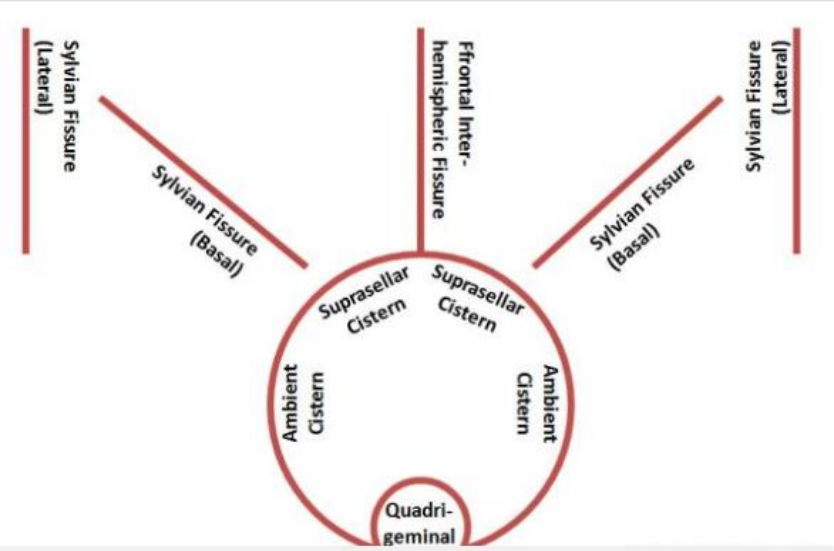
Оригинальное название: Hunt-Hess classification

Источник: [18]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка интенсивности аневризматического субарахноидального кровоизлияния

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):



Оценка каждой из 10 базальных цистерн и щелей отдельно по шкале в соответствии с количеством крови:

нет крови = 0,

малое количество = 1,

умеренное количество = 2,

полностью заполнена кровью = 3.

**сгустки крови, которые превосходят истинные размеры цистерны или щели, оценивают как 3 балла*

Расчет количества крови в субарахноидальном пространстве [сумма баллов]; вариабельность = 0-30.

Средний бал используют при неадекватной визуализируемой цистерне или щели.

Оценка крови в четырех желудочках мозга:

нет крови = 0,

седиментация в нижней части желудочка = 1,

частично заполнены = 2,

полностью заполнены = 3.

Расчет количества крови в желудочках мозга [сумма баллов]; вариабельность = 0-12

Приложение Г7. Классификация степеней выключения аневризм Raymond

Название на русском языке: Классификация Raymond

Оригинальное название: нет

Источник: [444]

Тип: другое (классификация)

Назначение: оценка степеней выключения аневризм

Содержание (шаблон):

ангиографическая схема, используемая для оценки степени окклюзии (закупорки) внутричерепных аневризм после эндоваскулярного лечения.

Ключ (интерпретация):

Raymond I – полная окклюзия аневризмы

Raymond II – заполнение пришеечной части аневризмы

Raymond III – остаточное заполнение аневризмы

Приложение Г8. Шкала прогнозов исхода внутримозгового кровоизлияния

Название на русском языке: Шкала прогнозов исхода внутримозгового кровоизлияния

Оригинальное название: The ICH score

Источник: [38]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка прогнозов исхода внутримозгового кровоизлияния

Содержание (шаблон):

Показатель	Баллы
Шкала комы Глазго, баллы	
3 – 4	2
5 – 12	1
13 – 15	0
Объем ВМГ, см3	
30 или более	1
Менее 30	0
Внутрижелудочковое кровоизлияние	
есть	1
нет	0
Субтенториальная локализация ВМГ	
да	1
нет	0
Возраст пациента, годы	
80 и более	1
Менее 80	0
Общее количество баллов	0 – 6

Ключ (интерпретация): летальность зависит от количества баллов и составляет: при 0 баллов – 0, при 1 балле – 13%, при 2 баллах – 26%, при 3 баллах – 72%, при 4 баллах – 97%, при 5 – 6 баллах – 100%.

Приложение Г9. Модифицированная шкала Рэнкина

Название на русском языке: Модифицированная шкала Рэнкина

Оригинальное название: The Modified Rankin Scale (mRS)

Источник: [445]

Тип: шкала оценки

Назначение: степени ограничения жизнедеятельности пациентов после перенесенного инсульта (для оценки общей инвалидизации и примерной степени зависимости больного от помощи других лиц)

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

Балл	Описание состояния
0	Нет симптомов
1	Отсутствие значимых нарушений жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания; пациент способен выполнять свои обычные повседневные обязанности
2	Легкое нарушение функций жизнедеятельности; пациент неспособен выполнять ряд своих прежних обязанностей, но может еще справляться со своими делами без посторонней помощи
3	Нарушение жизнедеятельности, умеренное по своей выраженности. Нуждается в некоторой помощи со стороны, но передвигается пешком (прогуливается) без посторонней помощи

4	Выраженное нарушение проявлений жизнедеятельности. Невозможность передвигаться самостоятельно (без помощи другого человека). Пациент не способен справляться со своими естественными потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности. Пациент прикован к постели. Имеется недержание кала и мочи. Нуждается в постоянном внимании, помощи и уходе
6	Пациент умер

Ключ (интерпретация): 0 баллов соответствует отсутствию у пациента ограничений жизнедеятельности, в том числе незначительных; 1 балл соответствует отсутствию у пациента существенных нарушений, несмотря на наличие некоторых симптомов. Пациент может выполнять все свои обычные действия и обязанности; 2 балла соответствуют легкой степени инвалидности. Пациент не способен выполнять прежние действия, но может справляться с повседневными обязанностями без посторонней помощи; 3 балла соответствуют умеренной степени инвалидности. Пациент нуждается в некоторой посторонней помощи, но может самостоятельно ходить (в том числе с использованием приспособлений для ходьбы или ходунков); 4 балла соответствуют выраженной степени инвалидности. Пациент не способен ходить и обслуживать себя без посторонней помощи; 5 баллов соответствуют тяжелой степени инвалидности. Пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала. Требуется постоянный уход.

Пояснения: специалист, выполняющий оценку, не должен пытаться разделить инвалидизацию ввиду инсульта и инвалидизацию по другим причинам.

Приложение Г10. Шкала Spetzler-Martin (1986)

Название на русском языке: Шкала Spetzler-Martin

Оригинальное название: Spetzler-Martin Scale

Источник: [44]

Тип: другое (классификация)

Назначение: система классификации артериовенозных мальформаций

Содержание (шаблон) и ключ (интерпретация):

АВМ 1-2 балла имеют низкий риск хирургического лечения, 3 балла – промежуточный, 4-5 баллов – высокий.

Анатомическая форма АВМ		Количество баллов
Максимальный размер АВМ	менее 3 см	1
	3-6 см	2
	более 6 см	3

Наличие глубинного дренирования*	нет	0
	да	1
Локализация АВМ в функционально значимой зоне**	нет	0
	да	1

*Комментарий: *Дренаж АВМ считают глубинным, если отток крови хотя бы по одной из вен происходит в вену Галена, внутренние вены мозга, базальные вены Розенталя и прецентральные мозжечковые вены.*

***Функционально значимые зоны: сенсомоторная, речевая, зрительная кора, гипоталамус, таламус, внутренняя капсула, ствол мозга, ножки и глубокие ядра мозжечка.*

Приложение Г11. Шкала Spetzler-Ponce (2011)

Название на русском языке: Шкала Spetzler-Ponce

Оригинальное название: Spetzler-Ponce scale

Источник: [45]

Тип: шкала оценки

Назначение: разделение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга на классы риска хирургического лечения

Содержание (шаблон):

Класс	**Степень риска по шкале S-M**	**Рекомендованная тактика**
A	I, II	удаление
B	III	мультимодальное лечение
C	IV, V	консервативное ведение*

Комментарий:

** исключение составляют больные с повторными кровоизлияниями, прогрессирующим неврологическим дефицитом, АВМ с синдромом обкрадывания и гемодинамическими аневризмами*

Приложение Г12. Шкала SICH в упрощенном виде (2010)

Название на русском языке: Шкала SICH

Оригинальное название: Secondary Intracerebral Hemorrhage Score

Источник: [93]

Тип: шкала оценки

Назначение: выявление пациентов с внутримозговым кровоизлиянием с самым высоким риском наличия основной сосудистой этиологии

Содержание (шаблон):

Параметр		Количество баллов
Вероятность аномалии сосудов по данным нативной КТ*	высокая	2
	средняя	1
	низкая	0
Возраст пациента (годы)	18-45	2
	46-70	1
	71 и более	0
Пол	жен	1
	муж	0
Артериальная гипертензия и нарушения коагуляции**	нет	1
	есть	0

Ключ (интерпретация):

Рекомендации для клиник, выполняющих КТ-ангиографию не всем больным с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями:

SICH 0 – КТА и ЦАГ не показаны;

SICH 1-2 – выполняют КТА и лишь при наличии сосудистой патологии или подозрении на нее проводят ЦАГ;

SICH 3-6 – выполняют ЦАГ без КТА.

Рекомендация для клиник, в которых всем больным с ВМГ выполняют КТ-ангиографию:

SICH 0-2 – ЦАГ проводят при наличии сосудистой патологии или подозрении на нее при КТА;

SICH 3-6 – всем больным проводят ЦАГ вне зависимости от наличия патологии при КТА.

**К высокой вероятности наличия сосудистой аномалии по данным нативной КТ относят:*

1) расширенные сосуды или кальцинаты вдоль краев ВМГ;

2) гиперденсивные очаги в венозных синусах или в корковых венах на пути предполагаемого венозного дренирования ВМГ;

К низкому риску наличия сосудистой аномалии по данным КТ без контрастирования относят:

1) отсутствие критериев высокого риска наличия сосудистой аномалии (см. выше);

2) расположение ВМГ в подкорковых ядрах, таламусе или стволе мозга.

О среднем риске наличия сосудистой аномалии по данным КТ без контрастирования говорят при отсутствии критериев высокой и низкой вероятности наличия сосудистой аномалии (при лобарных и мозжечковых ВМГ).

***Критерии нарушения коагуляции по шкале SICH:*

*1) ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты** или клопидогрела**;*

2) тромбоцитопения менее 50 000 в 1 мкл;

3) МНО более 3,0;

4) активированное частичное тромбопластиновое время более 80 секунд.

Приложение Г13. Шкала Lawton-Young (2010)

Название на русском языке: Шкала Lawton-Young

Оригинальное название: Grading Scale for Selecting Patients with Brain Arteriovenous Malformations for Surgery

Источник: [47]

Тип: шкала оценки

Назначение: отбор пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга для хирургического вмешательства

Содержание (шаблон):

Факторы риска хирургии АВМ		***Количество баллов***
Возраст пациента	менее 20 лет	1
	20-40 лет	2
	более 40 лет	3
Кровоизлияние в анамнезе	нет	1
	да	0
Размытость АВМ	нет	0
	да	1

Ключ (интерпретация): при комбинации с классификацией Spetzler-Martin АВМ 2-6 баллов имеют низкий риск хирургического лечения, 7-10 баллов – высокий.

Комбинация шкал Spetzler-Martin и Lawton-Young

Шкала S-M	**Баллы**	**Дополнительные признаки**
По размеру:		*Возраст:*
менее 3 см	1	менее 20 лет
3 — 6 см	2	20—40
более 6 см	3	более 40 лет
По локализации:		*Кровоизлияние в анамнезе*
вне функционально-значимой зоны *	0	Нет
в пределах функционально-значимой зоны	1	Да
По дренированию крови:		*Размытость АВМ:*
Нет глубоких дренажных вен**	0	Да
Есть	1	Нет

*Комментарий: *Дренаж АВМ считают глубинным, если отток крови хотя бы по одной из вен происходит в вену Галена, внутренние вены мозга, базальные вены Розенталя и прецентральные мозжечковые вены.*

***Функционально значимые зоны: сенсомоторная, речевая, зрительная кора, гипоталамус, таламус, внутренняя капсула, ствол мозга, ножки и глубокие ядра мозжечка.*

Приложение Г14. Классификация Virginia radiosurgery AVM scale (VRAS, 2013)

Название на русском языке: Классификация VRAS

Оригинальное название: Virginia radiosurgery AVM scale

Источник: [51]

Тип: шкала оценки

Назначение: прогнозирование исхода после радиохирургического лечения артериовенозных мальформаций

Содержание (шаблон):

Анатомическая форма АВМ		**Количество баллов**
Объем АВМ в мл	менее 2	0
	2-4	1
	более 4	2
Локализация АВМ в функционально значимой зоне	нет	0
	да	1
Кровоизлияние в анамнезе	нет	0
	да	1

Ключ (интерпретация): При радиохирургии АВМ, оцененных в 0 баллов, отличный исход (полная облитерация АВМ без нарастания неврологических нарушений) прогнозируют в 83%, 1 балл – в 79%, 2 балла – в 70%, 3 балла – в 48%, 4 балла – в 39%.

Приложение Г15. Шкала RBAS (Radiosurgery-based AVM score), модифицированный вариант (2008)

Название на русском языке: Шкала RBAS, модифицированный вариант (2008)

Оригинальное название: Radiosurgery-based AVM score

Источник: [446]

Тип: индекс

Назначение: прогнозирование исходов радиохирургического лечения пациентов с АВМ

Содержание (шаблон):

Оценка АВМ = (0,1) х (объем АВМ в мл) + (0,02) х (возраст пациента в годах) + (0,5) х (расположение мальформации*).

Комментарии:

*Локализация АВМ:

0 баллов – лобная и височная доли

1 балл – теменная, затылочная доли, внутрижелудочковое расположение, мозолистое тело и мозжечок

2 балла – базальные ядра, таламус, ствол мозга.

Ключ (интерпретация): при градации АВМ в 1 балл и менее отличный исход (полная облитерация АВМ без нарастания неврологических нарушений) прогнозируют в 95%, 1,25 балла – в 80%, 1,5 балла – в 70%, 1,75 балла – в 60%, 2 балла – в 50%, более 2 баллов – менее, чем в 40%.

Приложение Г16. Шкала для оценки тяжести ПИТ-синдрома

Название на русском языке: Шкала для оценки тяжести ПИТ-синдрома

Оригинальное название: -

Источник: [447]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести ПИТ-синдрома

Содержание (шаблон):

№	Признак	Баллы
1.	Пролежни	0,5
2.	Инфекции дыхательных путей/трахеостома	0,5
3.	Уроинфекция/мочевой катетер, эпицистостома	0,5
4.	Боль/пароксизмальная симпатическая гиперактивность	1,0
5.	Диссомния, приобретенная в ОРИТ	0,5
6.	Нутритивная недостаточность	0,5
7.	Дефицит массы тела	0,5
8.	Снижение гравитационного градиента/ортостатическая недостаточность	1,0
9.	Слабость, приобретенная в ОРИТ	0,5
10.	Полимионейропатия критических состояний	1,0
11.	Респираторная нейропатия/продленная ИВЛ	0,5
12.	Дисфагия, приобретенная в ОРИТ/назогастральный зонд, гастростома	1,0
13.	Нарушение памяти, ориентированности	0,5
14.	Делирий/возбуждение	1,0
15.	Сниженный фон настроения	0,5
	ИТОГО	10,0

Примечание: градация по степени тяжести ПИТС определяется как:

1-3 балла - легкая степень

4-6 баллов - средняя степень

6-10 баллов - тяжелая степень

Приложение Г17. Шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale) для оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с инсультом

Название на русском языке: Шкала инсульта Национального института здоровья

Оригинальное название: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Источник: [448]

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с инсультом

Содержание:

1a. Уровень сознания. Исследователь должен выставить соответствующий балл, даже если оценка затруднена вследствие наличия интубационной трубки, языкового барьера, оротрахеальной травмы, повязки. Три балла выставляется только в том случае, если в ответ на болевой стимул у пациента не возникает двигательных реакций (исключение – защитные знаки). Задайте пациенту два или три общих вопроса касательно обстоятельств его поступления в стационар. Основываясь на полученных ответах, оцените результаты. Помните, что не следует помогать пациенту.

0 = ясное сознание, пациент реагирует на осмотр незамедлительно.

1 = оглушение, при легкой стимуляции пациент реагирует на осмотр.

2 = сопор, требуются повторные стимуляции пациента для ответной реакции, или при отсутствии эффекта необходимо проводить более интенсивную стимуляцию с целью получения нестереотипного двигательного ответа.

3 = кома, ответная реакция только в виде рефлекторных двигательных актов либо самопроизвольные двигательные акты, либо полное отсутствие реакции со стороны пациента, атония, арефлексия.

1b. Уровень сознания. Вопросы. Спросить у пациента: «Какой сейчас месяц? Сколько Вам лет?» Близкие, но неверные ответы не засчитываются. Пациенты с афазией и/или снижением уровня бодрствования, которые не могут правильно ответить на два поставленных вопроса, получат 2 балла. Пациенты, которые не могут говорить вследствие эндотрахеальной интубации, оротрахеальной травмы, тяжелой дизартрии, ввиду языкового барьера, либо по другим причинам (кроме афазии) получат 1 балл.

Засчитывается только первая попытка, не допускается вербальная и невербальная помощь со стороны врача.

0 = правильный ответ на два вопроса.

1 = правильный ответ на один вопрос.

2 = ни на один вопрос не дан правильный ответ.

1c. Уровень сознания. Выполнение команд. Необходимо попросить пациента закрыть и открыть глаза, сжать кисть непаретичной руки в кулак, а затем разжать. Если для оценки данного пункта не может быть использована рука пациента, то можно заменить данную команду другой. Если пациент не может понять команды, то задание может быть продемонстрировано ему. Пациенты с травмой, ампутацией или другим физическим дефектом должны быть оценены при помощи одной шаговой команды. Засчитывается только первая попытка. Вопросы задаются также только один раз.

0 = обе команды выполнены правильно.

1 = одна команда выполнена верно.

2 = ни одна команда не выполнена правильно.

1. Движения глазных яблок. Учитываются только горизонтальные движения глазных яблок. Оцениваются самостоятельные или рефлекторные (окулоцефалический рефлекс) движения глазных яблок. Проведение калорического теста не допускается. Если у пациента имеется содружественное отведение глазных яблок, которое пациент может самостоятельно преодолеть, либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса, выставляется 1 балл. В случае наличия у пациента изолированного пареза мышц глазного яблока, иннервируемых III, IV или VI парами черепных нервов, выставляется 1 балл. Движения глазных яблок должны исследоваться у всех пациентов, в том числе и у пациентов с афазией. Пациенты с травмой глазного яблока, повязкой, предшествующей слепотой или другими расстройствами остроты или полей зрения должны быть обследованы при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса. С целью выявления частичного пареза взора рекомендуется установить зрительный контакт со стороны пациента и походить из стороны в сторону относительно пациента.

0 = норма.

1 = частичный парез взора, преодолеваемый пациентом либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса.

2 = тоническое отведения глазных яблок, не преодолеваемое вызыванием окулоцефалического рефлекса.

2. Поля зрения. Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются отдельно. При необходимости может использоваться счет пальцев или внезапное появление в поле зрения пациента зрительного стимула (палец исследователя). Во время проведения тестирования пациент должен смотреть в лицо исследователю, однако, если он следит за движением пальцев, это может оцениваться как нормальная положительная реакция. При наличии односторонней слепоты или энуклеации, поля зрения оцениваются в здоровом глазу. При наличии четко очерченного выпадения поля зрения в виде верхнее- или нижнеквадрантной гемианопсии выставляется 1 балл. В случае слепоты пациента по каким-либо другим причинам выставляется 3 балла. Также должна быть выполнена синхронная двусторонняя стимуляция. Если в результате выявляются различия (уменьшение поля зрения в сторону больного глаза), выставляется 1 балл, и результаты теста используются для ответа на вопрос № 11. Два балла соответствуют случаям полной гемианопсии, а наличие какого-либо частичного нарушения поля зрения, включая квадрантную гемианопсию, соответствует 1 баллу.

0 = норма.

1 = частичная гемианопсия.

2 = полная гемианопсия.

3 = билатеральная гемианопсия (слепота, включая корковую).

3. Парез лицевой мускулатуры. Используя вербальные и невербальные приемы, попросите пациента показать зубы, поднять брови, закрыть глаза, зажмурить глаза. Допускается демонстрация данных команд врачом. Оцените симметричность болевой гримасы в ответ на болевой стимул у пациентов, которые не могут вас понять. В случае наличия повязки на лице, оротрахеальной интубации или других барьеров они должны быть удалены (насколько это возможно) на время оценки.

0 = норма.

1 = минимальный парез, асимметрия лица в виде сглаженности носогубной складки, асимметрия при улыбке.

2 = частичный паралич (частичный или полный паралич нижней мимической мускулатуры).

3 = полный паралич нижней и верхней мимической мускулатуры с одной или двух сторон (полное отсутствие движений в верхней и нижней мимической мускулатуре).

5а. Движения в верхних конечностях (левая рука). Конечности пациента необходимо установить в следующем положении: вытянуть руки (ладонями вниз) под углом 90° (если пациент сидит) или 45° (если пациент лежит на спине). Каждая конечность оценивается

поочередно, начиная с непаретичной руки. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Не допускается нанесение болевых стимулов. В случае ампутации конечности или поражения плечевого сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до десяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0 = конечность удерживается под углом 90° или 45° в течение 10 секунд без малейшего опускания.

1 = конечность опускается в течение 10 секунд, но не касается постели или другой опоры.

2 = конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 10 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести.

3 = конечности падают без сопротивления силе тяжести, имеются минимальные движения.

4 = нет активных движений в конечности.

ЦЫ = ампутация конечности или повреждение плечевого сустава.

5b. Движения в верхних конечностях (правая рука).

6a. Движения в нижних конечностях (левая нога). Конечности устанавливаются в соответствующее положение: под углом 30° в положении лежа на спине. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Нанесение болевых стимулов не допускается. Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной ноги. Только в случае ампутации конечности или повреждения тазобедренного сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до пяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0 = конечность удерживается в течение 5 секунд под углом 30° без малейшего опускания.

1 = конечность опускается в течение 5 секунд, но не касается постели или другой опоры.

2 = конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 5 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести.

3 = конечности падают без сопротивления силе тяжести, но присутствуют минимальные движения.

4 = нет активных движений в конечности.

ЦЫ = ампутация конечности или повреждение тазобедренного сустава.

6b. Движения в нижних конечностях (правая нога).

4. Атаксия конечностей. Оцениваются односторонние мозжечковые симптомы. Тест проводится с открытыми глазами. В случае наличия какого-либо дефекта зрения проведите тестирование в ненарушенном поле зрения. Атаксия будет отсутствовать у пациента, который не понимает, что от него требуется или парализован. В случае повреждения суставов или ампутации конечности выставляется UN (untastable). Попросите пациента выполнить пальце-носовую, пальце-пальцевую и пяточно-коленную пробы обеими конечностями. В случае слепоты необходимо исключить пальце-пальцевую пробу. Пациент с афазией часто будет способен выполнить тест нормально, если перед этим исследователь подвигает конечностью.

0 = симптомы атаксии отсутствуют.

1 = симптомы атаксии присутствуют в одной конечности.

2 = симптомы атаксии присутствуют в двух конечностях.

5. Чувствительные нарушения. Учитывается только снижение чувствительности, обусловленное настоящим заболеванием. Исследователь должен подвергнуть тестированию как можно больше участков тела пациента (лицо; руки, кроме кистей; ноги, кроме стоп; туловище). У пациентов в сопоре и/или с афазией выставляется 1 балл, у пациентов с инсультом в стволе мозга и билатеральным нарушением чувствительности – 2 балла. Если пациент не реагирует на внешние раздражители и имеется тетраплегия, то выставляются 2 балла, так же, как и при нарушении уровня сознания до комы.

0 = нет чувствительных нарушений.

1 = умеренное снижение чувствительности; с пораженной стороны пациент ощущает несильный укол булавкой или тупую боль от укола.

2 = сильная или полная потеря чувствительности; пациент не ощущает прикосновения в области лица, рук и ног.

6. Афазия. Пациента просят описать прилагаемую картинку, перечислить изображенные на листе бумаги предметы и прочесть предложения из прилагаемого списка. В случае слепоты пациента, он должен назвать предметы, взяв их в руку, повторить что-либо за исследователем или сказать что-либо самостоятельно. Интубированного пациента следует просить отвечать письменно. Три балла следует выставлять только в том случае, если пациент не реагирует ни на одну команду и не отвечает на вопросы. Легкая форма афазии оценивается в 1 балл. Для правильного выбора между 1 и 2 баллами используйте предлагаемые материалы; предполагается, что пациент, пропустивший более 2/3 предлагаемых для этого предметов или выполнивший небольшое количество простых команд, получит 2 балла. В случае коматозного состояния выставляется 3 балла.

0 = нет афазии.

1 = легкая или умеренная афазия.

2 = тяжелая афазия.

3 = тотальная афазия.

7. Дизартрия. Если состояние пациента оценивается как нормальное, он должен быть способен адекватно разговаривать, отвечая на просьбу исследователя прочесть что-либо или повторить слова из прилагаемого списка. В случае наблюдения у пациента признаков тяжелой афазии, четкость артикуляции оценивается в процессе спонтанной речи. Только если пациент интубирован или существует какое-либо другое физическое препятствие речи, состояние пациента оценивается 9 баллами, и исследователь должен предоставить четкое письменное объяснение причины невозможности оценить состояние пациента. Не сообщайте пациенту причину проведения его/ее тестирования.

Для тестирования всех пациентов пользуйтесь предлагаемым списком слов и не сообщайте им, что вы проводите тест проверки ясности речи. Как правило, при неотчетливом произношении одного или нескольких слов такое состояние оценивается как нормальное. Ноль баллов выставляется пациентам, которые читают все слова внятно. Пациенты, страдающие афазией или те, кто не читает, оцениваются на основании качества их спонтанной речи или повторения произносимых исследователем вслух слов. Два балла ставят в тех случаях, когда пациента совершенно невозможно понять или пациентам, которые молчат.

0 = норма.

1 = дизартрия от слабой до умеренной; пациент нечетко произносит как минимум несколько слов; в худшем случае, произносимые им слова можно понять с трудом.

2 = сильная дизартрия; речь пациента настолько невнятна, что не воспринимается вовсе при отсутствии или непропорционально имеющейся афазии; или пациент молчит (не способен изъясняться членораздельно).

UN = пациент интубирован или присутствует какая-либо другая физическая преграда, препятствующая способности говорить.

8. Угнетение восприятия или невнимание (ранее использовали термин «игнорирование»). Для выявления игнорирования (невнимания) достаточно информации, полученной в ходе выполнения предыдущих тестов. Если в силу тяжелого нарушения зрения у пациента одновременная двусторонняя визуальная стимуляция проведена быть не может, но реакция на кожные стимулы нормальная, то его состояние оценивается как нормальное. Если у пациента афазия, но по всем признакам он внимательно следит за

голосом с двух сторон, то его состояние оценивается как нормальное. Наличие зрительного пространственного игнорирования, или анозогнозия, расценивается как патология. Поскольку патология оценивается в баллах только в случае ее наличия, данный пункт тестируется всегда.

Можно предположить, что при оценке этого пункта возможна значительная вариация мнений исследователей, так как все неврологи используют несколько различающиеся методы для тестирования игнорирования. Поэтому в целях повышения достоверности исследования проводите только двустороннюю одновременную стимуляцию на визуальные и тактильные стимулы. При одностороннем игнорировании стимулов обеих модальностей оценивайте невнимание как 2, а при одностороннем игнорировании стимула одной модальности – как 1. Если пациент в сознании, но демонстрирует какой-либо другой ярко-выраженный тип игнорирования, оценивайте уровень невнимания как 1.

0 = отсутствие отклонений.

1 = угнетение реакции (игнорирование, невнимание) при одновременной двусторонней стимуляции на стимулы одной из перечисленных модальностей (зрительные, тактильные, слуховые, пространственные).

2 = выраженное одностороннее игнорирование или игнорирование стимулов более чем одной модальности; пациент не узнает (не различает) собственную руку или другие ориентиры только с одной стороны.

Ключ (интерпретация): максимальное количество баллов – 42. Отсутствие неврологического дефицита соответствует 0 баллов.

Пояснения: пункты шкалы оцениваются по порядку. Недопустимо инструктировать пациента, даже если это противоречит обычной клинической практике. Фиксируется первая реакция пациента. Оценивается только настоящая реакция пациента, а не его (по-вашему) возможные действия. Необходимо отмечать все имеющиеся у больного симптомы, включая те из них, которые могли возникнуть вследствие ранее перенесенных инсультов.

Для изучения речевой продукции пациента просят описать события на картинке, назвать предметы, прочесть предложения и слова, представленные оценивающим врачом.

Приложение Г18. Канадская неврологическая шкала

Название на русском языке: Канадская неврологическая шкала

Оригинальное название: Canadian neurological scale (CNS)

Источник: [64]

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с инсультом

Содержание:

Когнитивные функции			**Оценка**
	Уровень сознания	Ясное	3,0
		Оглушение	1,5
	Ориентация	Ориентирован	1,0
		Дезориентирован/неадекватен	0,0
	Речь	Нормальная	1,0
		Дефицит экспрессии	0,5
		Дефицит восприятия	0,0
		ИТОГ: _____	
Раздел А1	**Двигательные функции**	**Слабость**	**Оценка**
Нет дефицита понимания	Лицевая мускулатура	Нет	0,5
		Есть	0,0
	Рука: проксимальные отделы	Нет	1,5
		Легкая	1,0
		Значительная	0,5
		Тотальная	0
	Рука: дистальные отделы	Нет	1,5
		Легкая	1,0
		Значительная	0,5
		Тотальная	0
	Нога: проксимальные отделы	Нет	1,5
		Легкая	1,0
		Значительная	0,5
		Тотальная	0

	Нога: дистальные отделы	Нет	1,5
		Легкая	1,0
		Значительная	0,5
		Тотальная	0
		Итог:_____	
Раздел А2	**Двигательные функции**	**Слабость**	**Оценка**
Дефицит понимания	Лицевая мускулатура	Симметричная	0,5
		Асимметричная	0,0
	Руки	Равная	1,5
		Неравная	0,0
	Ноги	Равная	1,5
		Неравная	0,0
		Итог: _____	

Приложение Г19. Классификация Raymond Roy

Название на русском языке: Классификация Raymond Roy

Оригинальное название: Raymond–Roy Occlusion Classification

Источник: [221,449]

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки степени окклюзии аневризмы

Содержание:

3 степени окклюзии аневризмы:

I степень – полная облитерация,

II степень – остаточная шейка,

III степень – аневризма заполняется контрастом между витками спирали или контраст свободно заполняет часть купола аневризмы вдоль стенки.

Пояснения:

I степень считается хорошим результатом,

II – удовлетворительным,

III – неудовлетворительным.

Приложение Г20. Скрининговое тестирование глотания

Название на русском языке: Скрининговое тестирование глотания

Оригинальное название: -

Источник: -

Тип: -

Назначение: для оценки функции глотания

Содержание:

«___»_____20___г. Время ФИО пациента _____ИБ №_____

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ГЛОТАНИЯ

Симптомы настораживающие в отношении дисфагии

1	Затруднение зевания			
2	Нарушение гигиены рта			
3	Слюнотечение и неспособность глотать слюну			
4	Неаккуратное пищевое поведение, выпадение пищи во время еды изо рта			
5	Смазанная речь			
6	Кашель или постоянная прочистка горла до, во время или после еды			
7	Изменение качества голоса во время или после глотания («булькающий» голос, хрипота, временная потеря голоса			
8	Срыгивание			
9	Затрудненное дыхание, удушье			
10	Повышение температуры тела			
11	Снижение веса			
12	Потеря интереса к еде, плохой аппетит или отказ от пищи			
13	Увеличение продолжительности сна после еды			
14	Ощущение, что еда или жидкость застревает в горле во время еды			
15	Тревожность по поводу приема пищи у больного			

ПОДГОТОВКА К ОЦЕНКЕ ГЛОТАНИЯ

1. Пациент активно бодрствует и активно реагирует на обращение к нему ☐

   Пациент находится в положении сидя (при необходимости посадить) ☐

   Пациент может самостоятельно контролировать положение головы ☐

2. Пациент может покашлять ☐

   Пациент может контролировать слюну ☐

(проглатывать во время, нет слюнотечения изо рта) ☐

Пациент может свободно дышать ☐

3. Голос не влажный и не хриплый ☐

ОЦЕНКА ГЛОТАНИЯ

1 чайная ложка воды

SO2 До ☐ Через 30 сек ☐

☐ Нет попыток проглотить
☐ Вода выливается изо рта
☐ Кашель или прочистка горла
☐ Влажный или хриплый голос
☐ Одышка, затруднение дыхания, удушье
☐ Срыгивание

☐

2 чайная ложка воды

SO2 До ☐ Через 30 сек ☐

☐ Нет попыток проглотить
☐ Вода выливается изо рта
☐ Кашель или прочистка горла
☐ Влажный или хриплый голос
☐ Одышка, затруднение дыхания, удушье
☐ Срыгивание

☐

3 чайная ложка воды

SO2 До ☐ Через 30 сек ☐

☐ Нет попыток проглотить
☐ Вода выливается изо рта
☐ Кашель или прочистка горла
☐ Влажный или хриплый голос
☐ Одышка, затруднение дыхания, удушье
☐ Срыгивание

☐

1/2 стакана воды

SO2 До ☐ Через 30 сек ☐

☐ Нет попыток проглотить
☐ Вода выливается изо рта
☐ Кашель или прочистка горла
☐ Влажный или хриплый голос
☐ Одышка, затруднение дыхания, удушье
☐ Срыгивание

☐

Приложение Г21. Шкала реабилитационной маршрутизации

Название на русском языке: Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ)

Оригинальное название: - Шкала реабилитационной маршрутизации 2025 [329]

Источник: Союз реабилитологов России

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки нарушений жизнедеятельности и определения реабилитационного потенциала

Градации оценки	**Описание статуса**		
	При заболеваниях или состояниях центральной нервной системы	**При заболеваниях или состояниях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы**	**При соматических заболеваниях**
0	**Отсутствие нарушений жизнедеятельности**		
	Ключевой признак: **Преморбидный уровень активности и социальной жизни (работа, обучение)**		
	Нет жалоб и признаков нарушения жизнедеятельности		
1	**Отсутствие значимых нарушений жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания;**		
	Ключевой признак: **преморбидный уровень (работа, обучение), активности и социальной жизни, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания**		
	1) способен вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение, другое); 2) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни.		
2	**Легкое нарушение функций жизнедеятельности**		
	Ключевой признак**: проживание в домашних условиях в одиночку более 1 недели без посторонней помощи и наблюдения**		
	Комбинация уточняющих признаков 1: 1) способен передвигаться самостоятельно за пределами дома, ходить в магазин, совершать небольшие путешествия и переезды; 2) способен самостоятельно выполнять все простые виды повседневной активности (одевание, раздевание, туалет, прием пищи); 3) нуждается в посторонней помощи при выполнении одного из сложных видов бытовой активности: приготовлении пищи, уборки дома, ведении финансовых дел и пр. **ИЛИ** *Уточняющий признак:* 4) не способен выполнять один из сложных видов социальной активности (вождение автомобиля, чтение, письмо, работа, хобби и другие) на преморбидном уровне.	*Комбинация уточняющих признаков 1***:** 1) может выполнять преморбидно доступные виды (вождение автомобиля, чтение, письмо, работа и другие) деятельности без посторонней помощи, но с меньшей уверенностью и степенью активности, которая была до болезни; 2) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в	*Комбинация уточняющих признаков 1* 1) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения; 2) стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2* 3) тесты с физической нагрузкой: велоэргометрия или эргоспирометрия ≥125 Вт/7 МЕТ; 4) при отсутствии данных

		магазин, готовит еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); 3) испытывает незначительные затруднения со стороны одной из систем жизнедеятельности (активность руки, походка).	эргометрических проб – тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) > 425 м
3	**Нарушение жизнедеятельности, умеренное по своей выраженности.**		
	Ключевой признак: **проживание в домашних условиях самостоятельно до 1 недели с периодическими еженедельными визитами второго лица**		
	Комбинация уточняющих признаков 1: 1) Способен самостоятельно передвигаться без посторонней помощи под визуальным присмотром с ассистентным оборудованием (1-2 трости, ходунки) с подъемом по лестнице и выходом на улицу; 2) способен самостоятельно выполнять все простые виды бытовой активности (одевание, раздевание, туалет, прием пищи, гигиенические процедуры); 3) нуждается в посторонней помощи при выполнении более одного из сложных видов <u>бытовой</u> активности: приготовлении пищи, уборки дома, походе в магазин за покупками, ведении финансовых дел и пр. **ИЛИ** *Уточняющий признак:* 4) не способен выполнять более одного из видов <u>социальной</u> активности (вождение автомобиля, чтение, письмо, работа, хобби и другие) на преморбидном уровне.	*Комбинация уточняющих признаков 1:* 1) может передвигаться самостоятельно с помощью трости; 2) незначительное ограничение самообслуживания при одевании, раздевании, посещении туалета, приеме пищи), при необходимости может позвать на помощь 3) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов бытовой активности: приготовлении пищи, уборки дома, походе в магазин за покупками и других; 4) нуждается в помощи для выполнения операций с	*Комбинация уточняющих признаков 1*: 1) может передвигаться самостоятельно, без посторонней помощи; 2) способен самостоятельно выполнять все простые виды бытовой активности (одевание, раздевание, туалет, прием пищи, гигиенические процедуры); 3) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов бытовой активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками; 4) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку

		денежными средствами. **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2* 5) умеренно выраженный болевой синдром во время ходьбы (4 – 5 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), 6) незначительно выраженный болевой синдром в покое (1 - 3 балла по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ);	5) стенокардия развивается при ходьбе на расстояние >500 м по ровной местности, при подъеме на >1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях. **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2* 6) тесты с физической нагрузкой: велоэргометрия/ эргоспирометрия = 75 - 100 Вт/4 - 6,9 МЕТ; 7) при отсутствии данных эргометрических проб ТШХ = 301 - 425 м
4	**Выраженное нарушение проявлений жизнедеятельности.**		
	Ключевой признак: **проживание в домашних условиях самостоятельно с возможностью оставить без наблюдения и помощи второго лица от 6 до 12 часов**		
	Комбинация уточняющих признаков 1: 1) вертикализирован до уровня пребывания в кресле не менее 6 часов в сутки с возможностью самостоятельной смены положения в кресле; 2) способен передвигаться с односторонней поддержкой и/или с ассистентным оборудованием без подъема по лестнице/без выхода на улицу. **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2:* 3) нуждается в периодической посторонней помощи при выполнении одного и более из простых видом бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, прием пищи, гигиенические процедуры и пр.; 4) способен к коммуникации не ниже уровня выражения потребности 5) способен привлечь помощь с использованием технических средств (телефон, компьютер).	*Комбинация уточняющих признаков 1* 1) умеренное ограничение возможности передвижения, не может передвигаться самостоятельно без дополнительного средства опоры - костылей; 2) нуждается в периодической помощи при выполнении одного и более одного из простых видом бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, прием	*Комбинация уточняющих признаков 1* 1) умеренное ограничение возможностей передвижения; 2) нуждается в периодической посторонней помощи при выполнении одного и более одного из простых видом бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, прием пищи, гигиенические процедуры и пр.; 3) стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных

		пищи, гигиенические процедуры и пр.; **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2* 3) выраженный болевой синдром во время движений (6 – 8 баллов по ВАШ), 4) умеренно выраженный болевой синдром в покое (4 - 5 баллов по ВАШ).	условиях. **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2* 4) тесты с физической нагрузкой: велоэргометрия/ эргоспирометрия = 25 - 50 Вт/2 - 3,9 МЕТ; 5) при отсутствии данных эргометрических проб ТШХ = 150 - 300 м
5	**Грубое нарушение процессов жизнедеятельности**		
	Ключевой признак: **пребывание в условиях круглосуточной зависимости с возможностью оставить без наблюдения и помощи не более, чем на 6 часов**		
	Комбинация уточняющих признаков 1: 1) вертикализирован до уровня пребывания в кресле менее 6 часов в сутки из-за потребности в ассистенции в смене положения в кресле; 2) нуждается в двусторонней поддержке при ходьбе в пределах комнаты. **ИЛИ** *Комбинация уточняющих признаков 2:* 3) нуждается в периодическом внимании второго лица и периодической помощи при выполнении всех простых видов бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, гигиенические процедуры, прием пищи и др.; 4) способен привлечь внимание с помощью ассистентных средств (вызывная кнопка) и выразить потребность с использованием альтернативных средств коммуникации (пиктограмма). **ИЛИ** *Уточняющий признак 3:* 5) нуждается в круглосуточном медицинском уходе из-за трахеопищеводного разобщения (зонд, гастростома, трахеостома),	*Комбинация уточняющих признаков 1* 1) не может передвигаться самостоятельно без дополнительного средства опоры – ходунки или самостоятельное передвижение в коляске; не может ходить по лестнице, перемещение ограничено пределами квартиры/стационарного отделения; 2) нуждается в периодическом внимании второго лица и периодической помощи при выполнении всех простых видов бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, гигиенические процедуры, прием	1) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; 2) нуждается в периодическом внимании второго лица и периодической помощи при выполнении всех простых видов бытовой активности: одевание, раздевание, туалет, гигиенические процедуры, прием пищи и др.; 3) пациент комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, минимальные физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце; 4) ТШХ < 150 м

	и/или тазовых дисфункций.	пищи и др. **ИЛИ** *Уточняющий признак 2:* 3) выраженный болевой синдром в покое (8 - 10 баллов по ВАШ), усиливающийся при движении.	
6	**Нарушение процессов жизнедеятельности тяжелой степени**		
	Ключевой признак: **потребность в коррекции нарушений гомеостаза и ПИТ-синдрома как барьера для реализации реабилитационного потенциала, требующая пребывание (до 3 суток) в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации реабилитационного центра** *Уточняющие признаки* ***(не менее 2 признаков)****:* 1) нуждается в лечении ПИТ-синдрома среднетяжелой степени (>3 баллов); 2) нуждается в контроле и коррекции гомеостаза (нутритивный, водно-электролитный баланс) в том числе, из-за нарушения глотания с риском аспирации; 3) нуждается в визуальном контроле (в том числе персоналом ОРИТ) и ассистенции медицинского персонала 24 часа в сутки из-за неспособности привлечь внимание и выразить потребность 4) нуждается в пассивной (роботизированной) мобилизации: позиционировании, вертикализации, пассивных движениях из-за глубокого двигательного дефицита (менее 36 баллов по MRC) и/или сниженного гравитационного градиента ($<60^0$) в условиях аппаратного мониторинга; 5) нуждается в восстановлении трахеопищеводного сообщения (зонд, гастростома, трахеостома).	
	или ***Ключевой признак:*** **потребность в постоянном пребывании в условиях ОМР или/и отделения интенсивной терапии и реанимации реабилитационного центра** *Уточняющие признаки* ***(достаточно 1 признака)****:* 6) статус продленного или хронических нарушений сознания 7) нуждается в круглосуточном мониторинге и/или поддержке витальных функций (дыхание, кровообращение), в том числе, в переводе с искусственной вентиляции легких на полное спонтанное дыхание.		

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Сотрясение головного мозга

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: S06.0

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

Ассоциация нейрохирургов России

Утверждены

Ассоциацией нейрохирургов России

15 _декабря_2025 г.

Общероссийская общественная организация ОГРН 1027800089717
АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ
г. Санкт-Петербург

Одобрены

Научным советом Министерства

Здравоохранения Российской Федерации

Протокол N _55___ 04 _декабря_2025 г.

Оглавление

Список сокращений 4

Термины и определения....5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).7

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....7

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний илисостояний)....8

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем....8

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний илисостояний)....9

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний илисостояний)...10

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....12

2.1. Жалобы и анамнез 12

2.2 Физикальное обследование 13

2.3. Лабораторные диагностические исследования....14

2.4. Инструментальные диагностические исследования 14

2.5. Иные диагностические исследования....17

3. Лечение включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания кприменению методов лечения. 17

3.1. Консервативное лечение....18

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение,медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных наиспользовании природных лечебных факторов 19

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинскиепоказания и противопоказания к применению методов профилактики 20

6. Организация оказания медицинской помощи 20

7. Дополнительная информация (в том числе факторы,....20

Критерии оценки качества медицинской помощи 21

Список литературы **22**

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотруклинических рекомендаций **27**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций **29**

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения идоз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата **31**

Приложение Б. Алгоритмы действий врача **32**

Приложение В. Информация для пациента **32**

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочныеинструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях **32**

Приложение Г1. Шкала комы Глазго 32

Список сокращений

МКБ 10 – Международная классификация 10 пересмотра

ЧМТ- черепно-мозговая травма

ЛЧМТ – легкая черепно-мозговая травма

СГМ – сотрясение головного мозга

АТФ – аденозинтрифосфат

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ШКГ – шкала комы Глазго

ВЧД – внутричерепное давление
UCL-H - убиквитин С-концевая гидролаза
НИИ- научно-исследовательский институт
ГЭБ- гемато-энцефалический барьер
ДАП- диффузно-аксональное повреждение
ТМО- твердая мозговая оболочка
САК –субарахноидальное кровоизлияние

Термины и определения

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Медицинское вмешательство - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи;

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Хирургическое вмешательство – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний.

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Рекомендация. Лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов по данным вопросам. Могут рассматриваться как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях (эффективность подтверждена отдельными рандомизированными исследованиями или когортными клиническими исследованиями).

Не рекомендуется - лечебные и диагностические мероприятия, не имеющие положительного эффекта или могущие принести вред (любой уровень подтверждения).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) - повреждения черепа, головного мозга, мозговых оболочек, сосудов и/или черепно-мозговых нервов сопровождающиеся клинической симптоматикой и в большинстве случаев морфологическими изменениями. Крайне важным является наличие четкого травматического анамнеза.

Легкая ЧМТ (ЛЧМТ) – остро развившееся нарушение функции мозга, являющееся следствием травматического воздействия, при котором может отмечаться кратковременная потеря сознания (до 30 минут) и/или амнезия (до 24 часов). Она включает в себя две нозологии: сотрясение головного мозга, ушиб мозга легкой степени тяжести.

Сотрясение головного мозга (СГМ) - наиболее лёгкая клиническая форма диффузного транзиторного повреждения мозга, в основе которого лежат метаболические, ионные, нейротрансмиттерные нарушения и нейровоспаление, характеризующаяся отсутствием видимых изменений на компьютерной томографии (КТ).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эксперименты на животных, в том числе субприматах и приматах, показали, что сотрясение мозга обусловлено преимущественно инерционной травмой при определённых параметрах углового и трансляционного ускорения [16,17]. Но оно может возникать и при ударном ускорении [22]. Таким образом, ускорение, передаваемое мозге в момент травмы, является важнейшим компонентом патогенеза его сотрясения как при опосредованном (инерциальная травма), там и при прямом (ударная травма) воздействии механической энергии на голову [22]. При световой микроскопии выявляются изменения на субклеточном уровне в виде перинуклеарного тигролиза, обводнения, эксцентричного положения ядер нейронов, элементов хроматолиза, набухания нейрофибрилл. Электронная микроскопия обнаруживает повреждения клеточных мембран, митохондрий и других органелл [4]. Считается, что в основе клинического проявления сотрясения мозга лежит асинапсия, преимущественно функциональная. Экспериментально подтверждено, что при сотрясении мозга наблюдаются повреждение синаптического аппарата и перераспределение тканевой жидкости; к ним могут присоединяться нарушения ультраструктуры осевых цилиндров

нейронов, аксонов. Ранее считалось, что макроскопическое повреждение мозга при сотрясении отсутствует [22]. Ушиб мозга отличается от сотрясения макроструктурными повреждениями мозгового вещества. Патоморфологически ушиб мозга легкой степени характеризуется участками локального отека вещества мозга, точечными диапедезными кровоизлияниями, ограниченными разрывами мелких пиальных сосудов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЧМТ – лидирующая причина смертности среди лиц моложе 45 лет [11]. По данным НИИ скорой помощи им. Склифосовского число госпитализированных с ЧМТ пациентов в г Москве составляет 13000-15000 в год в год. Преимущественно страдают мужчины, средний возраст до 43 лет, при этом от 15 до 25% пациентов имеют сочетанные повреждения [9].

Лёгкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) доминирует в структуре черепно-мозгового травматизма – 60-95% всех пострадавших [5]. Соотношение распространенности ЛЧМТ по отношению к тяжелой составляет 22:1. Соотношение сотрясения головного мозга и ушиба лёгкой степени тяжести примерно 4:1. Смертность при ЛЧМТ низкая (0,04-0,29%) и практически исключительно вызвана внутричерепными гематомами [11]. Причинами ЛЧМТ у населения являются как дорожно- транспортные происшествия, так и бытовые, криминальные, спортивные и производственные травмы [8].

В большинстве исследований отмечено, что черепно- мозговая травма чаще встречается среди детей, молодых людей до 30 лет и среди пожилых пациентов. Преимущественно ЧМТ получают мужчины. В различных исследованиях, посвященных ЧМТ доля мужчин колеблется от 70 до 81%. Доля мужчин и женщин в разных странах составляет от 1.2:1 в Швеции до 2.7:1 в Испании. В развивающихся странах это соотношение составляет- 4.8:1.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

- S06.0 – сотрясение головного мозга

1.5 **Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний илисостояний)**

Классификация ЧМТ основана на ее биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы [7].

По *биомеханике* различают ЧМТ: 1) ударно-противоударную, 2) ускорения-замедления, 3) сочетанную.

По *виду повреждения*: 1) очаговая, 2) диффузная, 3) сочетанная.

По *генезу* повреждения мозга при ЧМТ дифференцируют: 1) **первичные** повреждения которые возникают в результате непосредственного воздействия травмирующих факторов – очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения, первичные внутричерепные гематомы, их сочетания; 2) **вторичные** интракраниальные повреждения являются результатом воздействия таких факторов, как нарушение проницаемости ГЭБ, увеличения объема мозга или его набухания вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия, повышения интракраниального давления, смещений и деформаций мозга, отсроченных гематом (эпи-субдуральных, внутримозговых), нарушения гемо- и ликвороциркуляции в результате субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния, внутричерепной инфекции и др. б) вторичные экстракраниальные факторы: артериальная гипотензия, гипоксемия, гиперкапния, анемия и др. [Reilly P., Bullock R., 2005]. Вторичные факторы могут быть предупреждены или излечены, что зависит от своевременной и правильной диагностики, организации и качества нейрохирургической помощи.

По клиническим формам: 1) сотрясение мозга, 2) ушиб мозга легкой степени, 3) ушиб мозга средней степени, 4) ушиб мозга тяжелой степени, 5) диффузное аксональное повреждение, 6) сдавление мозга, 7) сдавление головы.

По течению травматической болезни головного мозга [Лихтерман Л.Б. и соавт., 2012]: 1) *острый,* 2) *промежуточный,* 3) *отдаленный.*

Примечание. ***Острый период*** *– это промежуток времени от момента повреждающего воздействия механической энергии на головной мозг с внезапным расстройством его интегративно-регуляторных и локальных функций до стабилизации на том или ином уровне нарушенных общемозговых и общеорганизменных функций, либо смерти пострадавшего. Временная протяженность острого периода от 2 до 10 недель в зависимости от клинической формы ЧМТ. Примерные сроки острого периода ЧМТ при сотрясении мозга – до 2 недель, при легком ушибе мозга – до 3 недель, средне-тяжелом ушибемозга – до 4 – 5 недель, тяжелом ушибе мозга – до 6 – 8 недель, при диффузном аксональном*

повреждении – до 8 –10 недель, сдавлении мозга – от 3 до 10 недель (в зависимости от фона).

***Промежуточный период** – это промежуток времени от стабилизации нарушенных травмой общеорганизменных, общемозговых, очаговых функций до их полного или частичного восстановления или устойчивой компенсации. Временная протяженность промежуточного периода: при легкой ЧМТ – до 2 месяцев, при среднетяжелой ЧМТ – до 4 месяцев, при тяжелой ЧМТ – до 6 месяцев.*

***Отдаленный период** – это период клинического выздоровления, либо максимально достижимой реабилитации нарушенных функций, либо возникновения и/или прогрессирования обусловленных перенесенной ЧМТ новых патологических состояний. Временная протяженность отдаленного периода: при клиническом выздоровлении – до 2 лет, при проградиентном течении – не ограничена [18].*

По характеру ЧМТ (закрытая/открытая; проникающая/непроникающая; изолированная/сочетанная/комбинированная)

По субстрату повреждения: (ДАП/очаги ушибов/оболочечные гематомы; повреждения костных структур; наличие или отсутствие субарахноидального кровоизлияния; а также подробно описать повреждение мягких тканей и экстракраниальных структур (грудная/брюшная полость; шейный отдел позвоночника; скелетная травма, таз).

По наличию повреждений мягких тканей выделяют **закрытую** тяжелую ЧМТ (с повреждением мягких тканей до апоневроза) и **открытую** (с повреждением мягких тканей глубже апоневроза).

По наличию повреждений ТМО выделяют **проникающую** (ТМО повреждена) и **непроникающую** (ТМО не повреждена) тяжелую ЧМТ.

По типу ЧМТ различают: **изолированную** (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения), **сочетанную** (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения) и **комбинированную** (если одновременно воздействуют различные виды энергии — механическая и термическая или лучевая, или химическая) травмы

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сотрясение головного мозга характеризуется нарушением сознания после травмы от нескольких секунд до нескольких минут, ретро-, кон-, антероградной амнезиями на короткий период времени (от нескольких минут до 1 часа) (30-50% случаев) [1,10], наличием преимущественно субъективной симптоматики.

Нарушения сознания отмечаются примерно у 90% пациентов с сотрясениями мозга. При этом, у 70% отмечается кратковременная утрата сознания в момент травмы [2,5]. Может наблюдаться головная боль (до 90%), головокружение несистемного характера (около 70-75%), тошнота, рвота (преимущественно однократная, около 35%), общая слабость (около 75%), быстрая утомляемость (30%), шум в ушах (10%), светобоязнь (10%) вегетативные симптомы (бледность (60%) или гиперемия (5%) кожных покровов и слизистых, гипергидроз ладоней и стоп (30%), нарушение дермографизма (20%), артериальная гипертензия (25%), артериальная гипотензия (20%), тахикардия (40%), брадикардия (10%)), а также нарушение сна (до 30%), боли при движении глазных яблок, нарушение конвергенции (25%), эмоциональная лабильность.

У большинства пациентов восстановление после ЛЧМТ происходит в короткие сроки (в течение 1-2 недель), однако у 5-50% пострадавших могут отмечаться более длительные (до нескольких месяцев, лет) физические, когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства, которые носят название **персистирующего постконтузионного синдрома** [26, 43, 44]. В целом, наиболее подвержены формированию посттравматического синдрома пациенты с выраженными острыми и подострыми симптомами, женского пола, пожилой возрастной группы, с низким уровнем образования, пострадавшие в результате ДТП и имеющие предшествующий анамнез психических заболеваний [21].

Сотрясение незначительно увеличивает риск развития эпи- синдрома, тогда как ушиб мозга, кровоизлияния и переломы черепа увеличивают риск более, чем в 2 раза. Судорожный приступ, возникший сразу после травматического события (1-2% случаев) является результатом нарушения ингибиторных процессов в коре и не влияет на исход ЧМТ и вероятность дальнейшего развития посттравматической эпилепсии[24].

Сроки регресса клинической симптоматики у подавляющего большинства пострадавших с СГМ составляют в среднем 4-5 суток, а сроки временной нетрудоспособности обычно не превышают двух недель. При длительном сохранении симптомов и жалоб (более 7 суток) необходимо дополнительное обследование и выяснение причин. Сроки регресса неврологической симптоматики ушиба мозга лёгкой степени при неотягощённом анамнезе обычно составляют 7-14 суток, а временной нетрудоспособности - до 3 недель [5].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания, состояния:

1) анамнестических данных: наличие факта травмы с потерей/нарушением сознания согласно описанию пострадавшего или очевидцев.

2) физикального обследования: наличия ран и ссадин на волосистой или лицевой части головы, признаков перелома костей черепа

3) тщательного неврологического осмотра при поступлении и в динамике

4) инструментального обследования: КТ головного мозга (по показаниям).

Распознавание сотрясения головного мозга часто представляет непростую задачу, т.к. основано преимущественно на субъективной симптоматике. В диагностике сотрясения мозга особенно важно оценивать обстоятельства травмы и информацию свидетелей происшедшего. Двоякую роль могут играть следы травмы на голове и такие факторы, как алкогольное опьянение, психологическое состояние пострадавшего и т.п. Несмотря на отсутствие симптоматики, данные КТ имеют решающее значение в подтверждении диагноза ЛЧМТ и диагностике отсроченно возникающих интракраниальных субстратов повреждения [9].

2.1. Жалобы и анамнез

при сборе анамнеза пациентам с подозрением на сотрясение головного мозга рекомендовано выявлять **механизм повреждения мозга** (бесконтактный ускорение/замедление, контактный ударно-противоударный, бесконтактный минно-взрывной); **факт нарушения сознания** (отсутствие сознания, спутанность, умеренное оглушение) и его длительность; **наличие посттравматической амнезии** и ее длительность. Нарушение сознания может проявиться сразу после травмы или отсроченно через несколько минут [9].

УДД 5 УУР С

Комментарий:

Любой пациент с ЧМТ должен быть обследован как пациент с травмой, требующей хирургического вмешательства. Таким образом, первичная триада оценки включает в себя определение проходимости дыхательных путей, функции дыхания и кровообращения, а также возможности травмы шеи.

Также при сборе анамнеза необходимо оценить наличие сопутствующих нетравматических факторов и их возможное влияние на клинические проявления (алкогольная или другая интоксикация, психологический стресс, выраженный скелетно-мышечный болевой синдром, сердечные, легочные заболевания, синкопальные, гипогликемические состояния, эпилепсия в анамнезе).

Такие субъективные симптомы как головная боль, тошнота, головокружение, усталость, раздражительность, забывчивость могут использоваться для подтверждения диагноза и планирования объективных диагностических обследований, но не должны служить единственным основанием для постановки диагноза СГМ. Подобные симптомы могут отмечаться у пациентов с травмами, протекающими без вовлечения черепа и головного мозга, могут являться симптомами сопутствующих состояний (растяжения шеи, отоневрологические расстройства, хроническая мышечно-скелетная боль, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия) и даже присутствовать у здоровых людей, например, как проявления реакции на стресс.

Важной прогностической характеристикой клинического течения СГМ является ***длительность посттравматической (или антероградной) амнезии****. Исследования показывают, что исход ЛЧМТ и длительность временной нетрудоспособности в большей степени определяется длительностью посттравматической амнезии по сравнению с оценкой уровня сознания по ШКГ. В случае посттравматической амнезии менее 24 часов хорошее восстановление (по шкале исходов Глазго) отмечается у 100% пациентов [26].*

2.2 Физикальное обследование

При осмотре головы пациентам с подозрением на сотрясение головного мозга рекомендовано выявлять признаки, указывающие на факт перенесенной травмы (ушибы, ссадины, раны) и перелом костей основания черепа при ушибе мозга (кровоподтеки в области сосцевидного отростка, периорбитальные гематомы, истечение жидкости из наружных слуховых проходов,носа, рта) [9].

УДД 5 УУР С

2.2.1. Неврологический осмотр

Пациенту рекомендовано провести тщательный неврологический осмотр при поступлении и в динамике с оценкой состояния по шкале комы Глазго (ШКГ) [*5*,6].

УДД 4 УУР С

Рекомендовано всем пострадавшим с подозрением на сотрясение головного мозга проводить прием (осмотр, консультация) врача- нейрохирурга или прием (осмотр, консультация) врача- невролога для установления диагноза [*5*,6].

УДД 5 УУР С

Комментарий: *В неврологическом статусе могут выявляться мелкоразмашистый нистагм (40%), негрубая анизорефлексия сухожильных и кожных рефлексов (20%), статическая атаксия (20%), динамическая атаксия (10%), повышение сухожильных рефлексов (20%), легкие оболочечные симптомы (10%), исчезающие у 90% пациентов в течение первых 4-5 суток* [*5*]. *Повреждения костей черепа отсутствуют. Общее состояние пострадавших обычно значительно улучшается в течение первой, реже — второй недели после травмы независимо от определенной неврологической симптоматики.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Не требуется.

В литературе имеются данные о предварительных исследованиях определения белков повреждения мозговой ткани в сыворотке при ЛЧМТ (см. приложение В, стр. 36).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Пострадавшим с СГМ рекомендуется проведение КТ головного мозга при наличии факторов риска. Рекомендуется выявить факторы риска и определить категории ЛЧМТ согласно которым выполняют КТ головного мозга [14,15,18,25,27].

УДД 4 УУР С

Комментарий 1. Факторы риска при легкой ЧМТ (согласно Canadian Closed Head Injury Rule - CHIP)

Факторы риска
Основные факторы
Возраст > 60 лет

Рвота
Посттравматические судороги
Антикоагулянтная терапия
ШКГ менее 15 баллов
Снижение по ШКГ на 2 и более баллов

Подозрение на открытый или вдавленный перелом черепа
Посттравматическая амнезия более 4 часов
Клинические признаки повреждения основания черепа
Клинические признаки повреждения свода черепа
Опасный механизм (в результате ДТП)
Дополнительные факторы
Возраст 40-60 лет
Потеря сознания
Персистирующая антероградная амнезия
Посттравматическая амнезия 2-4 часов
Очаговая неврологическая симптоматика

Комментарий 2: Пересмотренная и дополненная EFNS в 2012 году классификация [26].

Таблица 1. Категории ЛЧМТ для определения показаний к проведению КТ головного мозга.

Классификация легкой ЧМТ	**ШКГ при поступлении**	**Факторы риска**	**Показания для немедленного направления на КТ**
Легкая ЧМТ	13-15		
Категория 1	15	Нет или 1 дополнительный	нет
Категория 2	15	≥ 1 основной или ≥ 2 дополнительных	да
Категория 3	13-14		да
Снижение по ШКГ на 1 балл			

При невозможности провести КТ головного мозга рекомендовано проведение рентгенографии черепа в прямой и боковой проекциях или рентгенографию черепа тангенциальную для исключения перелома черепа и при наличии в медицинском учреждении эхоэнцефалографию для исключения смещения срединных структур *[5;9]*

УДД 5 УУР С

2.5. Иные диагностические исследования

Пациентам с СГМ при наличии жалоб или при проведении объективизации диагноза рекомендуется осмотр врача- офтальмолога, врача-оториноларинголога, врача -психиатра *[3;5*;9;10;20;25*]*.

УДД 4 УУР С

Комментарий

Объективизации СГМ в остром периоде могут косвенно способствовать различные функциональные исследования (электроэнцефалография, офтальмоскопия, дуплексное сканирование интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и др.). [28,35]. ***В случае бессимптомного характера заболевания для подтверждения диагноза сотрясения головного мозга возможно проведение*** *динамического отоневрологическго исследования (желательно с использованием электрогустометрии, аудиометрии, электронистагмографии), которое выявляет симптомы раздражения вестибулярного анализатора при отсутствии признаков выпадения* [36,37,38,39].

Поскольку семиотика сотрясения головного мозга очень мягкая и может наблюдаться вследствие самых различных дотравматических причин, исключительное значение для диагностики приобретает динамика признаков. Их обычное исчезновение через 3-5 суток способствует подтверждению диагноза сотрясения мозга.

В качестве дополнительного метода для объективизации диагноза сотрясения головного мозга возможно проведение офтальмоскопии на 1-3 сутки, при которой у 90% пациентов могут быть выявлены изменения на глазном дне в виде спазма артерий сетчатки (40%), венозного полнокровия (20%) или артериоспазма на фоне венозного полнокровия (30%) [5,29,30*]*.

Психиатрическая диагностика необходима для определения, когда это возможно, соотношения симптоматики, обусловленной: а) органическим поражением мозга и б) психогенными причинами (в частности, определяющимися переживаниями факта травмы, обстоятельств ее получения, необходимости адаптироваться к ее последствиям).

3. Лечение включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

3.1. Консервативное лечение

Пациентам с сотрясением головного мозга не рекомендован постельный режим с исключением всей внешней стимуляции (световой, звуковой, сенсорной и т.д.) на протяжение всего срока наблюдения т.к. это не приводит к улучшению восстановления [24].

УДД 5 УУР С

Комментарий. Ф*акт госпитализации пострадавших с СГМ в возрасте до 35 лет без отягощённого преморбида не оказывает какого-либо существенного влияния на течение и исходы этой формы ЧМТ.* Ранее рекомендовался покой в первые 24-48ч после СГМ для облегчения клинических симптомов и уменьшения метаболической потребности мозга. Из-за отсутствия подтверждающих данных строгий покой, заключающийся в изоляции и полном избегании раздражителей до разрешения острых симптомов, больше не рекомендуется. В ряде исследований было установлено, что такой подход может привести к увеличению бремени симптомов, затягиванию периода восстановления и повышению риска развития стойких симптомов по сравнению с относительным покоем [5,12,45,46,47]. *При установленном диагнозе СГМ (исключении ушиба или сдавления мозга) допустимо амбулаторное лечение пострадавших. Пациента и его родственников необходимо предупредить, что при ухудшении состояния больного, необходим срочный повторный врачебный осмотр.*

После начального периода покоя необходимо постепенное возвращение пациента к нормальной повседневной активности.

Не рекомендуется активность, связанная с рисками повторной травмы мозга до полного клинического восстановления, которое характеризуется полным регрессом симптомов, нормализацией данных физикального обследования, возвращением к обычной повседневной деятельности. Это необходимо для исключения риска развития синдрома повторного повреждения (Second Impact Syndrome), в ряде случаев проявляющегося в развитии высоколетального состояния – внезапного диффузного отека мозга [*9*].

Рекомендуется пациентам с сотрясением головного мозга отказ от деятельности, требующей внимания и концентрации, в частности воздержаться от использования экрана в течение первых 48 ч после сотрясения мозга, поскольку это ускоряет регресс симптомов сотрясения мозга с 8 до 3,5 суток [48].

УДД 2 УУР С

Не рекомендуется пациентам с сотрясением головного мозга назначение противоэпилептических препаратов (противосудорожных средств) с профилактической

целью [23,26; 31].

УДД 2 УУР С

3.1.1. Лечение головной боли как последствий ЧМТ

Рекомендуется пациентам с сотрясением головного мозга в первую очередь немедикаментозное лечение головной боли: нормализация сна, регулярное питание, достаточный питьевой режим, исключение стрессовых факторов, умеренная физическая нагрузка [9,40].

УДД 5 УУР С

Для лечения головной боли напряжения пациентам с сотрясением головного мозга рекомендовано: анальгетики (за исключением опиоидов). При неэффективности рекомендовано назначение комбинированных анальгетиков. [*41*].

УДД 5 УУР С

Не рекомендуется использование производных бензодиазепина для лечения нарушений сна у пациентов с сотрясением головного мозга **[**24,32,42**].**

УДД 5 УУР С

Рекомендуется пациентам с СГМ при нарушениях сна назначение мелатонина в дозе 2 мг в сутки [32].

УДД 2 УУР С

Комментарий. *Также возможно использование мелатонина в дозе 3 мг* [49].

3.1.2. Иная терапия. При повреждении мягких тканей головы при назначении терапии целесообразно руководствоваться Клиническими рекомендациями «Открытая рана головы» [33].

3.1. Хирургическое лечение. При повреждении мягких тканей головы у пострадавших с СГМ при определении показаний к проведению хирургического лечения целесообразно руководствоваться Клиническими рекомендациями «Открытая рана головы» [**33**].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение,медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных наиспользовании природных лечебных факторов

Не требуется.

Необходимость реабилитации возникает только в случае осложненного течения травмы, при наличии коморбидной патологии, усугубляющей проявления органического

поражения головного мозга.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинскиепоказания и противопоказания к применению методов профилактики

Прогноз при СГМ обычно благоприятный: субъективная и объективная симптоматика сравнительно быстро исчезает и функциональные возможности пострадавшего полностью восстанавливаются **[**5,13,18**].**

Частота остающихся клинически значимыми отдаленных (к году после травмы) последствий ЛЧМТ у преморбидно здоровых лиц наблюдается примерно в 10-15% случаев [5].

Пациентам с сотрясением головного мозга рекомендуется динамическое наблюдение врача-невролога с оценкой общего состояния и неврологического и психического статуса в динамике в сроки 1, 3 и 6 мес. после СГМ [*5*].

УДД 4 УУР С

6. **Организация оказания медицинской помощи**

Целесообразна транспортировка пациента с СГМ в ближайший многопрофильныйстационар, обладающий возможностями круглосуточно принимать и лечить пострадавших с черепно-мозговой травмой, оснащенный аппаратом КТ, имеющий нейрохирургическое отделение, травматологическое или неврологическое отделение.

Пациентам с СГМ показано проведение амбулаторного лечения под наблюдением врача-невролога при условии выполнения КТ головного мозга или отсутствии показаний к проведению КТ.

Показана госпитализация пациентов с СГМ и ушибленными ранами головы с кровопотерей, выраженной общемозговой симптоматикой в нейрохирургическое отделение. При отсутствии нейрохирургического отделения показана госпитализация в травматологическое или неврологическое отделение.

Критерий выписки – клиническое улучшение.

7. **Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Не предусмотрена.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Уровень достоверности	Уровень убедительности
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга и/или прием (осмотр, консультация) врача-невролога с оценкой неврологического статуса при поступлении.	5	С
2.	Выполнена оценка состояния по шкале Глазго	5	С
3	Выполнено КТ головного мозга при наличии факторов риска	5	С
4	При отсутствии в стационаре КТ выполнена рентгенографии черепа в прямой и боковой проекциях или рентгенография черепа тангенциальная и при наличии в медицинском учреждении-эхоэнцефалография)		

Список литературы

1. Акимов Г.А. и др. Особенности течения последствий нетяжелых черепно-мозговых травм у лиц молодого возраста // Военно – мед. журн.-1993г.-Вып.1.-С.31-39.
2. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В., Шоломов И.И. Объективные характеристики острого периода сотрясения головного мозга. Журн. Нейрохирургия, № 4, 2003г.-С.31-35
3. Зайцев О.С. Психиатрические аспекты черепно-мозговой травмы и ее последствий. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 104 с.
4. Касумова С.Ю. Патологическая анатомия черепно-мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – М.: Антидор, 1998. – Т.1. – С. 169-225.
5. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2008.
- Т.2. - № 1. - С. 12 -21.
6. Grote S. et al. Diagnostic value of the Glasgow Coma Scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries //Journal of neurotrauma. – 2011. – Т. 28. – №. 4. – С. 527-534
7. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Классификация черепно-мозговой травмы // «Клиническое руководство по черепно-мозговой травме». – М.: Антидор, 1998. – Т.1. – С. 47-123.
8. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В., Акшулаков С.К. Эпидемиология черепно – мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно – мозговой травме (под ред. А.Н. Коновалова , Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова).- М. : «Антидор», 1998.-Т. 1.- С. 129-147.
9. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. Под общей ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, О.В. Левченко. М., АБВ-пресс, 2019. 859 с.
10. Greenberg M.S.:Nandbook of Neurosurgery. Third Edition. Greenberg Graphics,Inc. Lakeland, Florida, USA, p.526,1994.

11. Kraus J.F. Neurotrauma. Chapter 2. Epidemiology of brain ingury. Ed. R. Narayan et al.- McGraw Hill – USA. – 1996. – P. 13-30.
12. de Kruijk J.R., Leffers P., et al. / Effectiveness of bed rest after mild traumatic brain injury: a randomized trial of no versus six days of bed rest. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Aug; 73 (2). – P.167-72.
13. Letarte Peter B. / What is the Outcome of Patients with mild, Moderate or Severe traumatic Braim Injury // Neurotrauma. Evidence – Based Answers to Common Questions. – Alex B.Valadka Brian T. Andreus. – "Thieme" New York Stuttgart. – P. 235-242.
14. Sherman C. Stein, Mark G. Burnett / When Are Computed Tomography Scans and Skull X-Rays Indicated for Patients with Minor Head Injury? // Neurotrauma. Evidence – Based Answers to Common Questions. – Alex B. Valadka Brian T. Andreus. – "Thieme" New York Stuttgart. – P.19-24.
15. Stein S.C., Ross S.E.: The value of computed tomographic scans in patients with low-risk head injury. Neurosurgery 26: 638-640,1990.
16. Genarelli T.A. Cerebral concussion and diffuse brain injuries // In: Copper P. Head Injury. –Baltimore, 1993. – P.137-158.
17. Genarelli T.A., Ommaya A.K., Thibault L.E. Comparison of linear and rotational acceleration in experimental cerebral concussion. In 15th Stapp Car Crash Conference Proceedings. – New York: SAE, 1971 . – P. 797-803.
18. Gomez PA, Lobato RD, Ortega JM, De La Cruz J (1996). Mild head injury: differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13–15 and analysis of factorsassociated with abnormal CTfindings. Br J Neurosurg 10:453–460.
19. Haydel M.J., Preston C.A., Mills T.J. et al. (2000). Indications for computed tomography inpatients with minor head injury [see comments]. N Engl J Med 343:100–105.
20. Krauss JK, Tränkle R, Kopp KH. Post-traumatic movement disorders in survivors of severehead injury. Neurology. 1996 Dec;47(6):1488-92.
21. Mott TF1, McConnon ML, Rieger BP. Subacute to chronic mild traumatic brain injury. AmFam Physician. 2012 Dec 1;86(11):1045-51.
22. Povlishock J.T. An Overview of barin injury models. / In Raj K. Narayan, James E. Wilberger, jr., John T. Povlishock Neurotrauma. – USA, 1996 – Chapter 97. – P. 1325-1336.
23. Schierhout G., Roberts I. (1998). Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:108–112.

24. Silverberg Noah D, William J Panenka, Pierre-Paul Lizotte, Mark T Bayley, Derry Dance, Linda C Li Promoting early treatment for mild traumatic brain injury in primary care with a

guideline implementation tool: a pilot cluster randomised trial. BMJ Open. 2020; 10(10): e035527. Published online 2020 Oct 20. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035527

25. Smits M, Dippel DW, de Haan GG, et al. Minor head injury: guidelines for the use of CT. Amulticenter vali- dation study. Radiology 2007; 245: 831–838.
26. Vos P.E. et al (2012). Mild traumatic brain injury. European Journal of Neurology 2012, 19:191–198.
27. Useche J. N., Bermudez S. Conventional computed tomography and magnetic resonance inbrain concussion //Neuroimaging Clinics. – 2018. – Т. 28. – №. 1. – С. 15-29.
28. McCrea M. et al. Acute effects and recovery after sport-related concussion: a neurocognitive and quantitative brain electrical activity study //The Journal of head trauma rehabilitation. –2010. – Т. 25. – №. 4. – С. 283-292.
29. Дайхес Н. А. и др. Структура повреждений слуховой системы в остром периоде черепно-мозговой травмы //Медицинская помощь. – 2006. – №. 6. – С. 28-31.
30. Лихтерман Л. Б. Сотрясение головного мозга //Нейрохирургия. – 2002. – №. 2. – С. 4- 8.
31. Bazarian J. J. et al. Recommendations for the emergency department prevention of sport-related concussion //Annals of emergency medicine. – 2020. – Т. 75. – №. 4. – С. 471-482.
32. Grima N. A. et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial //BMC medicine. – 2018. – Т. 16. – №. 1. – С. 1-10.
33. Клинические рекомендации. Открытая рана головы, 2022
34. Grote S. et al. Diagnostic value of the Glasgow Coma Scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries //Journal of neurotrauma. – 2011. – Т. 28. – №. 4. – С. 527-534.
35. Mizrahi E. M., Kellaway P. Cerebral concussion in children: assessment of injury by electroencephalography //Pediatrics. – 1984. – Т. 73. – №. 4. – С. 419-425.
36. Kong T. H. et al. Clinical features of fracture versus concussion of the temporal bone after head trauma //Journal of audiology & otology. – 2019. – Т. 23. – №. 2. – С. 96.
37. Vander Werff K. R., Rieger B. Impaired auditory processing and neural representation of speech in noise among symptomatic post-concussion adults //Brain injury. – 2019. – Т. 33.

– №. 10. – С. 1320-1331.

38. Исаков А. Ы. Аудиометрия в оценке тяжести сочетанных повреждений головного мозга и ЛОР органов в остром периоде травматической болезни //Медицина Кыргызстана. – 2010. – №. 7. – С. 28-30.

39. Kisilevski V. et al. Results of otovestibular tests in mild head injuries //International Tinnitus Journal. – 2001. – Т. 7. – №. 2. – С. 118-121.
40. Lew H. L. et al. Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a focused review //American journal of physical medicine & rehabilitation. – 2006. – Т. 85. – №. 7. – С. 619-627.
41. Lucas S. Headache management in concussion and mild traumatic brain injury //PM&R. – 2011. – Т. 3. – С. S406-S412.
42. Flanagan, S. R., Greenwald, B., & Wieber, S. (2007). Pharmacological Treatment of Insomnia for Individuals With Brain Injury. The Journal of Head Trauma Rehabilitation, 22(1), 67–70
43. Wäljas M, Iverson GL, Lange RT, Hakulinen U, Dastidar P, Huhtala H, et al. A prospective biopsychosocial study of the persistent post-concussion symptoms following mild traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2015;32(8):534–47.
44. Nelson LD, Temkin NR, Dikmen S, Barber J, Giacino JT, Yuh E, et al. Recovery after mild traumatic brain injury in patients presenting to US Level I Trauma Centers: a transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury (TRACK-TBI) study [published correction appears in JAMA Neurol. 2019 Dec 1;76(12):1520.
45. Silverberg ND, Iaccarino MA, Panenka WJ, Iverson GL, McCulloch KL, Dams-O'Connor K, et al. Management of concussion and mild traumatic brain Injury: a synthesis of Practice guidelines. Arch Phys Med Rehabil. 2020;101(2):382–93.
46. De Luigi AJ, Bell KR, Bramhall JP, Choe M, Dec K, Finnoff JT, et al. Consensus statement: an evidence-based review of exercise, rehabilitation, rest, and return to activity protocols for the treatment of concussion and mild traumatic brain injury. PM R. 2023;15(12):1605–42.
47. Leddy JJ, Burma JS, Toomey CM, Hayden A, Davis GA, Babl FE, et al. Rest and exercise early after sport-related concussion: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2023;57(12):762–70.
48. Macnow T, Curran T, Tolliday C, Martin K, McCarthy M, Ayturk D, et al. Effect of screen time on Recovery from Concussion. JAMA Pediatr. 2021;175(11):1–8.
49. Иванова Д.С., Куликова И.С., Виноградов О.И., Кузнецов А.Н. Коррекция нарушений сна у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в раннем восстановительном периоде Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(5): 75-77.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотруклинических рекомендаций

1) Потапов А.А., д.м.н.,врач- нейрохирург, академик РАН, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

2) Крылов В.В., д.м.н., врач-нейрохирург, академик РАН, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. Евдокимова, Москва

3) Кравчук А.Д. д.м.н., врач-нейрохирург, профессор, руководитель отделения нейротравматологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

4) Лихтерман Л.Б., д.м.н., врач-невролог, профессор, главный научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

5) Горяйнов С.А., к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

6) Александрова Е.В., к.м.н., врач-невролог НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

7) Еолчиян С.А., д.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

8) Зайцев О.С. д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач-психиатр НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

10) Захарова Н.Е. д.м.н., нейрорентгенолог, профессор РАН, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

11) Латышев Я.А., к.м.н., врач-нейрохирург НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

12) Охлопков В.А. к.м.н., доцент, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

13) Гринь А.А. д.м.н. нейрохирург, руководитель отделения нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

14) Талыпов А.Э. д.м.н., нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова Москва

15) Природов А.В. д.м.н., нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделениянейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

16) Шелякин С.Ю. к.м.н. врач нейрохирург заведующий отделением неотложной нейрохирургии КБСМП (Смоленск)

Конфликт интересов: нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировали.

Порядок обновления клинических рекомендаций каждые 3 года.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – нейрохирурги;
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

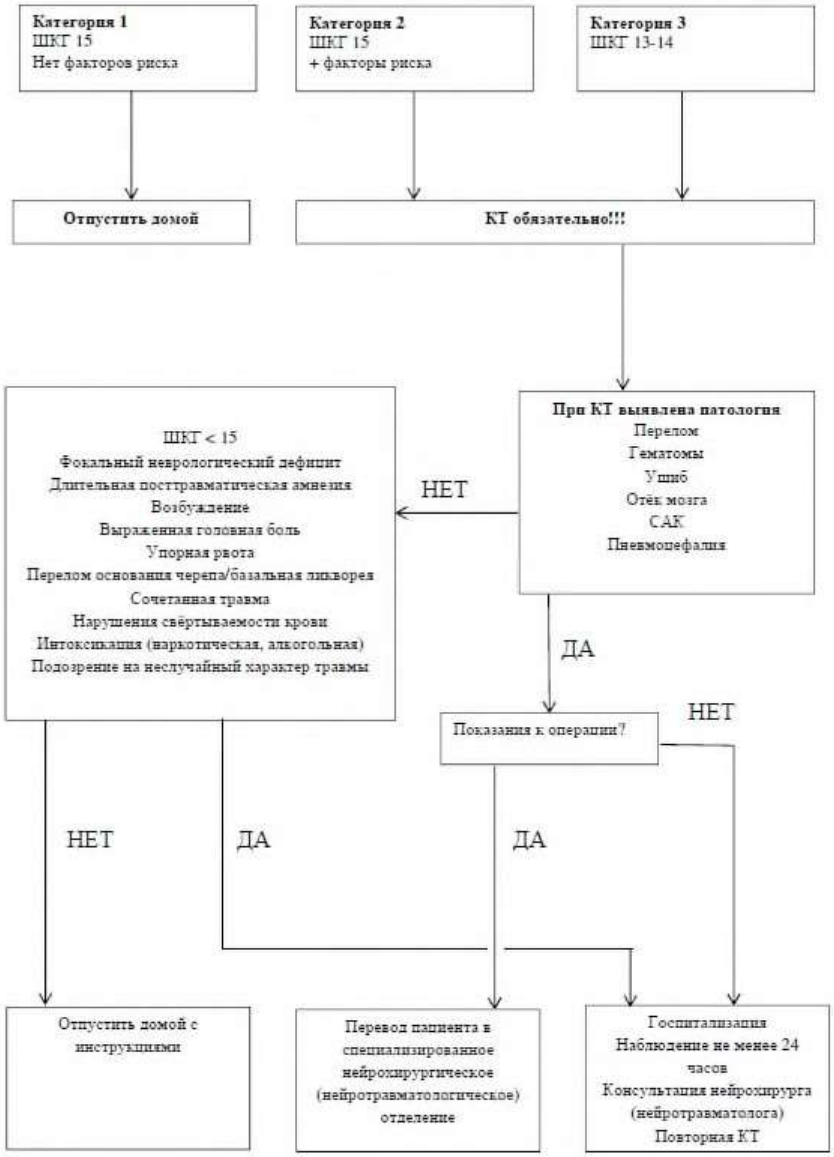
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения идоз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нейрохирургия"».
2. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 "Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295; 2004, № 8, ст. 663; № 47, ст. 4666; 2005, № 39, ст. 3953)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Информация отсутствует.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочныеинструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала комы Глазго

Название на русском языке: Шкала комы Глазго (Teasdale G.M., Jennett B. 1974)

Оригинальное название (если есть): Glasgow Coma Scale

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Grote S. et al. Diagnostic value of the Glasgow Coma Scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries //Journal of neurotrauma. – 2011. – Т. 28. – №. 4. – С. 527-534.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка уровня сознания

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация):

Открывание глаз (E, Eye response)

• Произвольное – 4 балла

• Реакция на голос – 3 балла

• Реакция на боль – 2 балла

• Реакция отсутствует – 1 балл

Речевая реакция (V, Verbal response)

• Больной ориентирован, быстро и правильно отвечает на заданный вопрос – 5 баллов

• Больной дезориентирован, спутанная речь – 4 балла

• Словесная «окрошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу – 3 балла

• Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос – 2 балла

• Отсутствие речи – 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

• Выполнение движений по команде – 6 баллов

• Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) – 5 баллов

• Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение – 4 балла

• Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация) – 3 балла

• Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация) – 2 балла

• Отсутствие движений – 1 балл

Интерпретация результатов

- 15 баллов — ясное сознание;
- 14—13 баллов — умеренное оглушение;
- 12—10 баллов — глубокое оглушение;
- 9—8 баллов — сопор;
- 7—6 баллов — умеренная кома;
- 4—5 баллов — глубокая кома;
- 3 балла — атоническая кома.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

САРКОИДОЗ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D86.0, D86.1, D86.2, D86.3, D86.8 , D86.9

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество»

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»

Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»

Общероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Утверждены

МОО «Российским респираторным обществом»

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»

Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»

Общероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

_____20__ г.

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13

Поражение органов системы пищеварения. .....

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 23

2.1 Жалобы и анамнез 23

2 Физикальное обследование 23

2.3 Лабораторные диагностические исследования 24

2.4 Методы визуализации 27

2.5 Иммунологические методы исследования .....

2.6 Функциональные методы диагностики .....

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 38

3.1 Лекарственная терапия 38

3.2 Эфферентные методы терапии 44

3.3 Трансплантация 45

3.4 Лечение осложнений 45

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 46

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 47

6. Организация оказания медицинской помощи 48

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 48

Критерии оценки качества медицинской помощи 49

8. Вакцинация 50

Список литературы 51

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 60

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 66

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 71

Приложение В. Информация для пациента 72

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 73

Список сокращений

БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж

ВАТС - видео-ассистированная торакоскопия

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ДН – дыхательная недостаточность

ДПЗЛ - диффузные паренхиматозные заболевания легких

КТ - компьютерная томография

ЛГ - легочная гипертензия

ЛУ – лимфатический узел

МТТ – метотрексат**

ОЕЛ - общая емкость легких

$ОФВ_1$ – объём форсированного выдоха за 1 сек

Проба с АТР внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РОФ — Российское общество фтизиатров

РРО – Российское Респираторное общество

СГКС – Кортикостероиды системного действия

СОД – саркоидоз органов дыхания

ТББ - биопсия легкого трансбронхиальная рентгенохирургическая

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

6-МТ - тест с 6-минутной ходьбой

DL_{CO} - диффузионная способность легких для монооксида углерода

FAS – шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale)

IGRA (Interferon-Gamma Release Assays)- иммунологические тесты *in vitro*

mMRC – шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council)

WASOG — Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулёматозам

Термины и определения

Гранулёма - очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка, скопление клеток воспаления: мононуклеарных клеток (монобласты, промоноциты, моноциты, макрофагови-резиденты), часть из которых с незавершенным фагоцитозом, Т-хелперов, цитотоксических Т- супрессоров, при реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Гранулёма саркоидная – (g. sarcoideum) возникающая в лимфоузлах и внутренних органах при саркоидозе; состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса и «инородных тел». Различают некротические и ненекротические гранулемы. Ненекротическая гранулема может состоять из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, клеток Пирогова-Лангханса и «инородных тел». В некротической гранулеме при саркоидозе небольшой фибриноидный некроз в центре, а вокруг тот же состав клеток.

Саркоидная гранулема как правило имеет штампованный вид.

Синдром Лёфгрена — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

Синдром Хеерфордта-Вальденстрёма — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

Саркоидная реакция — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулём саркоидного типа в ответ экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки, филлеры), при применении интерферонов, а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

Лёгочная гипертензия — клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в лёгочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1,2].

Международное определение: Саркоидоз — это мультисистемное заболевание неизвестной природы, которое обычно поражает людей молодого и среднего возраста и часто проявляется двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, легочной инфильтрацией, поражениями глаз и кожи. Поражены также могут быть печень, селезенка, лимфатические узлы, слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы. Часто наблюдаемыми иммунологическими признаками являются угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и повышенный иммунный ответ Th1 в очагах заболевания. Могут также быть обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, а также признаки гиперактивности В-клеток [3,4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Факторы риска и потенциальные этиологические факторы

Решающую роль в развитии заболевания играет воздействие окружающей среды на генетически предрасположенный организм [1; 4; 5]. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости организма к* развитию саркоидоза. Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидными полиморфизмами в генах с разными функциями - такими как гены, кодирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса, гены IL1A, IL12B, IL18, BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN-γ, XAF1, SLC11A2 или TNFα, а также ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415. С особенностями *клинических проявлений* саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A. При синдроме Лёфгрена определяются мутации в генах CC10, MMP9, FCGR3A. Тяжесть течения саркоидоза может зависеть от мутаций в генах Fas. Однонуклеотидные полиморфизмы генов NOD2-рецепторов выявлены при развитии саркоидоза в детском возрасте [1, 4, 6, 7, 8].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза), пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes, Propionibacterium granulosum)*, возбудителя Лаймской болезни *Borrelia burgdorferi.* Другие патогены изучаются [9-12].

Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза. Интерфероны являются иммуномодуляторами, используемыми при гепатите С, рассеянном склерозе и опухолевых заболеваниях, а в России для лечения простудных и вирусных заболеваний, включая герметическую инфекцию. Применение таргетной биологической терапии может сопровождаться развитием саркоидных гранулём [13, 14, 15].

Многие наблюдения показывают, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и другие) [16,17].

Патогенез

Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём

В патогенез саркоидоза вовлечены факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. К их числу относятся рецепторы врождённого иммунитета — NOD-подобные и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги. Основными клетками-эффекторами адаптивного иммунитета в патогенезе саркоидоза являются лимфоциты Th1 и Th17 типов, регуляторные Т (Treg), а также В-лимфоциты. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играет генетическая предрасположенность к гиперчувствительным реакциям иммунной системы на неизвестные этиологические факторы. При саркоидозе наблюдается сочетание гиперактивации Т клеточных иммунных реакций в очагах воспаления при выраженной анергии на периферии [18, 19, 20, 21].

Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах вследствие поляризации Т хелперов по пути Th1 при участии IL-12 антигенпрезентирующих клеток. Гиперактивные реакции иммунной системы в очагах воспаления продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез. Снижение активности саркоидоза обычно сочетается с уменьшением выраженности альвеолита. Для саркоидоза характерно формирование компактных неказеифирующихся эпителиодноклеточных гранулём, которые являются стерильными, и в легочной ткани они располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [22]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются также в модельных экспериментах [23]. В патогенезе саркоидоза участвуют белки теплового шока, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционными факторов у генетически предрасположенных к этому лиц

[24]. В цепи этих событий определённую роль может играть также оксидативный стресс, как потенциальный объект для терапии [25]. Роль оксидативного стресса показана и при кардиосаркоидозе [27].

Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулёмы могут вырабатывать 1,25-(OH)2-D3 (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии у (2-10% пациентов) или гиперкальцийурии в (6-30% случаев) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности [2, 19]. Парадоксально, но у многих пациентов уровни витаминов Д и Д3 снижены в крови.

Нарушение функции органов и систем

Патогенез нарушений функции лёгких при саркоидозе имеет различные механизмы. Бронхообструктивный синдром и повышение аэродинамического сопротивления дыхательных путей может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол, либо их сдавления увеличенными лимфоузлами [28, 29, 30]. При выявлении бронхооструктивного синдрома следует исключить наличие сопутствующих заболеваний, таких, как ХОБЛ и бронхиальная астма. Рестриктивные изменения при саркоидозе могут быть обусловлены не только с формированием лёгочного фиброза и «сотового лёгкого», но и на стадии формирования гранулем с образованием «саркоидного альвеолита». Достоверная связь установлена между значениями ФЖЕЛ и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом) [31]. Локализация гранулём в миокарде, реже – в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению сердечного ритма и проводимости, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти [32]. Локализация гранулём в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге приводит к широкому спектру неврологических нарушений — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента [33, 34].

Лёгочная гипертензия

Патогенез лёгочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулёматозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным веществам и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. В терминальной стадии саркоидоза лёгочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [35,36].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы.

Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения [37]. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространенность СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% пациентов [38]. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I рентгенологическая стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у 9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях [39]. В Республике Татарстан в 2014 г. распространенность саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала рентгенологическая стадия I, а синдром Лёфгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2% [39]. В Татарстане 1967 по 2023 год было занесено в регистр 3037 случаев саркоидоза, 2094 женщины (68,9%) и 943 мужчины (31,1%). Медиана возраста составила 45 [34;55] лет с пиком заболеваемости в 36-55 лет. Мужчины были значимо моложе женщин. Рост выявления был в 2017 году — 161 пациент, с последующим снижением во время пандемии COVID-19 и восстановлением в последующие годы. Рентгенологическая стадия 0 была у 18 пациентов (0,6%), стадия I — у 1162 (38,3%), стадия II — у 1527 (50,3%), стадия III — у 302 (9,0%), стадия IV — у 28 (0,9%). Синдром Лёфгрена был у 387 (12,7%), внелёгочные проявления были у 576 (19,0%). Выявление в разных районах Татарстана имела связь с количеством населения. Биопсия была у 44,7%, до пандемии COVID-19 47,3%, а после — 72,5% [40]. Заболеваемость саркоидозом в Северной Европе колеблется от семи до 19 на 100 000 в год, при этом самая высокая заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах. Данные Шведского национального регистра пациентов оценивают заболеваемость в 11,5 на 100 000, в то время как в Датском национальном регистре пациентов заболеваемость варьировалась от 11,3 до 14,8 на 100 000 в год, с 2001 по 2015 год. Напротив, самые низкие частоты саркоидоза были зарегистрированы в азиатских странах; оценки из Южной Кореи, Малайзии, Тайваня и Японии колеблются от 0,47 до пяти на 100 000. Оценки заболеваемости в Северной Америке составляют 6,8 на 100 000 в Канаде и 7,6–11 на 100 000 в год в США. Остается множество стран, по которым нет информации о саркоидозе [4]. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [41]. В Исландии с 1981 по конец 2021 года идентифицировали 282 расширенные семьи и семь пар братьев и сестер с саркоидозом. В двадцати семьях было пять или более

заболевших. Наиболее распространенными фенотипами саркоидоза были саркоидоз легких (47,6%), глазно-сердечно-кожной и центральной нервной системы (ОССС) (21,6%) и скелетно-мышечного кожного (MSC) (20,9%) [42]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1% [43].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

D86 Саркоидоз
D86.0 Саркоидоз лёгких
D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов
D86.3 Саркоидоз кожи
D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций
Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*)
Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*)
Саркоидозная (ый):
атртропатия +(M14.8*)
миокардит +(I41.8*)
миозит +(M63.3*)
D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

В представленном проекте МКБ-11 саркоидоз относится к классу:

Нарушения иммунной системы/Определенные нарушения, связанные с иммунной системой

4B20.0 Саркоидоз легких

4B20.1 Саркоидоз лимфатических узлов

4B20.2 Саркоидоз пищеварительной системы

4B20.3 Нейросаркоидоз

4B20.4 Окулярный саркоидоз

4B20.5 Кожный саркоидоз

4B20.Y Другой уточненный саркоидоз

4B20.Z Саркоидоз, неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования

Стадия	**Рентгенологическая картина (первично определяется по рентгенограмме органов грудной клетки)**	**Частота встречаемости**
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	45%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром.	5%

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, более точно характеризует распространенность и характер патологических изменений, чем рентгенографическое исследование. Выявленные при КТ признаки внутригрудного саркоидоза дополняют рентгенологическую стадию болезни. При построении диагноза перечисляются все органы и системы, в которых были обнаружены признаки саркоидоза. Рентгенологическая классификация не может рассматриваться как стадийность клинического течения саркоидоза.

Фенотипы (клинико-патогенетические варианты) саркоидоза

1. *По локализации*
a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений
b. С преобладанием внелёгочных поражений
c. Генерализованный (клинически значимое поражение нескольких систем)
2. *По особенностям течения*
a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
b. С изначально хроническим течением.
c. С фиброзированием
d. Рецидив.
e. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.
f. Саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

Комментарий

Под генерализованным саркоидозом понимают поражение 2-х и более органов и систем, сопровождающееся клинически значимым нарушением их структуры и/или функции. Саркоидоз всегда является полиорганным, но не всегда эти изменения клинически значимыми. Тяжесть

определяет развитие недостаточности органов или систем. Острое течение саркоидоза по типу синдрома Лёфгрена не является свидетельством генерализованного процесса.

Варианты течения саркоидоза

Варианты течения: спонтанная регрессия; регрессия в процессе лечения; стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии); прогрессирование; волнообразное течение; обострение; рецидив; фиброзирование.

Обострение это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося исчезновением признаков активности или регрессией процесса;

Рецидив это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год и более после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

Прогрессирование — ухудшение клинической симптоматики, нарастание изменений в лёгких на фоне увеличения или уменьшения размеров и количества внутригрудных ЛУ на КТ, появление/усиление внелёгочных проявлений саркоидоза, снижение ФЖЕЛ на 10 % и более, снижением DLco на 15% в течение 1 года, формирование легочной гипертензии, повышением уровня АПФ, гиперкальцийурия и/или гиперкальциемия [1, 2, 4, 45, 46, 47].

Построение диагноза проводится следующим образом:

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При признаках внутригрудного саркоидоза, выявленных на рентгенограмме органов грудной клетки, указывают рентгенологическую стадию (0-IV)
2. Активность
   0 степень (не активный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;

   1 степень (активный) — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».
3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, волнообразное, обострение, рецидив.
4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.) [1, 39].
5. Наличие подтверждения диагноза на клеточном или тканевом уровне.

Примеры построения диагноза

Пример 1:
Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и лёгких, стадия II (МКБ 10 D86.2), активный, прогрессирующее течение. Подтверждённый ВТС биопсией.

Пример 2.

Саркоидоз генерализованный (D86.8) с поражением лёгких (стадия III), глаз, гиперкальцийурией, кожи. Активный, прогрессирующий. Подтверждён биопсией кожи.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или хронического. Чаще всего при саркоидозе регистрируется малосимптомное, хроническое течение заболевания. Выделяют общие симптомы, характерные для всех форм саркоидоза, и симптомы поражения отдельных органов и систем [48, 49, 50].

Наиболее выражены и динамичны жалобы пациентов с *синдромом Лёфгрена (*лихорадка, узловатая эритема, двусторонний периартрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких, длительность обычно не более 2 месяцев), и с «увеопаротидной лихорадкой» — *синдромом Хеерфордта-Вальденстрёма* (увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)) [51, 52].

Общие симптомы, характерные для всех локализаций саркоидоза.

- *Неорганоспецифические проявления,* такие как усталость, тревога, депрессия, боль, когнитивная дисфункция и нейропатия мелких волокон, часто встречаются у пациентов с саркоидозом [41].

- *Слабость, утомляемость.* Частота варьируется от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS (приложение Г2). Следует помнить, что анемия, хроническая сердечная недостаточность, дефицит витамина Д могут встречается и у больных саркоидозом, определяя наличие слабости и утомляемости, необходимо проведение исследований для их исключения [1, 4, 17].

- *Лихорадка* характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström), но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе варьируется от 20% до 60%.

Симптомы саркоидоза характерные для поражения отдельных органов и систем

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов

- *Боль и дискомфорт* в грудной клетке не всегда чётко объяснимы характером и объёмом изменений, выявляемых даже на КТ грудной полости. Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

- *Одышка* может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она смешанного характера и отражает нарастающие смешанные нарушения внешнего дыхания и снижения

диффузионной способности лёгких. Обструктивные нарушения чаще всего обусловлены сдавлением или деформацией бронхов и редко бывают обратимыми. Объективную оценку степени выраженности одышки проводят с помощью модифицированной шкалы mMRC (приложение Г1).

Кашель при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических узлов, что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко - следствием поражения плевры [1, 4, 40, 53].

Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации

Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в России 10-15%).

Узловатая эритема (erythema nodosum) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрированы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отёком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркёром узловатой эритемы является наличие так называемых радиальных гранулём Мишера (Miescher) - разновидности липоидного некробиоза - которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. *Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностического значения.* Узловатая эритема может сопровождать некоторые опухолевые процесса, поэтому при дифференциальной диагностике остаётся актуальным онкопоиск.

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30%. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Этой локализации саркоидозе следует уделять особое внимание (так же как и поражению периферических лимфатических узлов), поскольку в этом случае биопсия позволяет избежать более травматичных процедур. Lupus pernio проявляется индуративными бляшками с изменением цвета на носу, щёках, губах и ушах, часто сосуществует одновременно с кистами костей и лёгочным фиброзом. Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси, пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, мелкоузелковую и крупноузловатую форм, редко — псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипер- и гипопигментированные пятна, поражение ногтей. Как правило хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются

Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные - кожный саркоид Бека - Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками - granuloma annulare. Гистологическая картина саркоидоза кожи характеризуется наличием чётко очерченных эпителиоидноклеточных гранулём, без воспалительной реакции вокруг, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и типа инородных тел; неизменённым или атрофичным эпидермисом. Эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки [1, 4, 54]. *Озноблённая волчанка (lupus pernio)* — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щёк, ушных раковин и пальцев, реже - лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьёзные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время [1, 4, 55].

Специфическими кожными проявлениями у больных саркоидозом является феномен «оживших рубцов», включающий нарастающую гиперемию, уплотнение и болезненность длительно существовавших послеоперационных рубцов и кожных шрамов травматического происхождения может быть, одним из наиболее ранних признаков саркоидоза. Формирование саркоидных гранулем наблюдают в татуированных участках кожи, участках введения гелей и т.д. [56]. Провокатором образования саркоидной реакции может быть установление имплантов молочных желёз [57].

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку может привести к значительному снижению и потере зрения. *Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения* — могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения. Поражение глаз встречается при саркоидозе примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения СГКС. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения лёгких [1, 4, 58].

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластической консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. Так же могут быть вовлечены ЛУ брюшной полости, преимущественно ворот печени, что обнаруживается при ультравуковом исследовании лимфатических узлов и/или

компьютерной томографии органов грудной полости. Обнаружение эпителиодноклеточных гранулём при просмотре гистологического препарата удалённого ЛУ требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза, саркоидной реакции и другими гранулёматозами [59].

Поражение селезёнки при саркоидозе (от 10% до 40%) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1-5% случаев) — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Спленомегалию выявляют при ультразвуковом исследовании селезёнки, компьютерной томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и проводят дифференциальную диагностику с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезёнке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезёнки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная — является угрожающим состоянием и при выраженных системных проявлениях проводят спленэктомию [1, 4, 60, 61].

Саркоидоз кроветворной системы встречается редко, подтверждается наличием эпителиоидноклеточных гранулём в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе [1, 4,].

Поражение почек при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов — от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулём и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% пациентов с саркоидозом [1, 4]. Наиболее частым вариантом поражения почек при саркоидозе является гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, реже встречаются мезангиопролиферативный гломерулонефрит мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений фокально-сегментарный гломерулосклероз, амилоидоз [62, 63].

Поражение опорно-двигательного аппарата при саркоидозе встречается часто в виде суставного синдрома, тогда как изолированные поражения костей и мышц — значительно реже. *Суставной синдром* выражен при синдроме Лёфгрена, но может быть самостоятельным синдромом [1, 4]

Поражение суставов (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом [64].

Саркоидоз костей (от 1% до 39%) чаще проявляется бессимптомным кистоидным остеитом малых костей рук и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с множественными метастазами в кости злокачественных опухолей.

Выделяют *множественный кистоподобный остит Морозова-Юнглинга* с типичной локализацией – фаланги пальцев кистей и стоп. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. В большинстве случаев клинических проявлений нет. Диагностика костного саркоидоза основывается на характерных рентгенологических признаках, типичной локализации и сочетании с проявлениями саркоидоза в других органах.

Поражение костей черепа встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко — костей свода черепа.

Поражения позвоночника проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, имеют сходство с анкилозирующим спондиллитом.

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают биопсией мышц [1, 4, 65].

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости составляет менее 1% случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. *Синоназальный саркоидоз* проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляют картину хронического риносинусита с узлами на перегородке и/или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться

мелкие саркоидозные узелки, чаще на носовой перегородке и верхней носовой раковине. Диагноз требует гистологической верификации.

Саркоидоз миндалин может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним увеличением нёбных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы.

Саркоидоз гортани приводит к дисфонии, дисфагии, кашлю. Обнаруживают отек и эритему слизистой, узелки и узлы. Диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей.

Саркоидоз уха относится к особо редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью [4, 66, 67].

Саркоидоз полости рта и языка встречается не часто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания [1, 4].

Саркоидоз сердца (2-18%) является жизнеугрожающиv проявлением саркоидоза, он характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Наблюдение и лечение этих пациентов следует проводить в медицинских учреждениях третьего уровня или федеральных центрах.

Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, требуют ЭКГ и Холтеровского мониторирования сердечного ритма, а также эхокардиографии и магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием.

По клиническим проявлениям выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — эндомиокардиальной биопсии. *Лабораторных маркеров*, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. Наиболее информативными считаются исследование уровня тропонина Т в крови, исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови [1, 4, 68, 69].

Частота выявления ЭКГ-патологии достоверно зависит от характера гранулёматозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулёматозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят *сцинтиграфию миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами (Радиофармацевтические средства для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы), МРТ сердца с отсроченным контрастированием, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией миокарда с контрастированием [1, 4, 70].

Поражение нервной системы при саркоидозе - нейросаркоидоз встречается в 5-10% случаев, ведение рекомендуется в ЛПУ третьего уровня или федеральных центрах. Неврологические проявления саркоидоза включают не только гранулематозное поражение, но и негранулематозные расстройства, такие как нейропатия мелких волокон (НМВ) и головная боль.

Гранулематозное поражение нервной системы клинически проявляется у 5–10% пациентов с саркоидозом и может быть разделено на проявления центральной нервной системы (ЦНС; головной мозг, спинной мозг, черепно-мозговые нервы) и периферической нервной системы. Более чем в 50% случаев это может быть первым симптомом саркоидоза, а в некоторых случаях может оставаться единственным проявлением. Последние исследования показали, что изолированное неврологическое поражение наблюдается в 10–20% случаев. Нейросаркоидоз чаще поражает женщин чаще, чем мужчин.

Нейросаркоидоз ЦНС. Поражение ЦНС возникает из-за распространения лептоменингеального воспаления по периваскулярным пространствам, которые являются самыми большими и многочисленными у основания мозга и обеспечивают сообщение между лимфатической жидкостью и паренхимой.

Краниальная нейропатия. Наиболее распространенным проявлением нейросаркоидоза является поражение черепных нервов, которая составляет 50% случаев и чаще всего затрагивает лицевой нерв, а затем зрительный нерв. В то время как паралич лицевого нерва обычно проходит в течение нескольких месяцев даже без лечения, оптическая нейропатия, особенно при двустороннем проявлении, может иметь худший прогноз, оставляя пациента с остаточным нарушением зрения. Описана потеря слуха (с участием черепно-мозгового нерва VIII) и лицевой боли/сенсорных изменениях (черепно-мозговой нерв V).

Асептический менингит, проявляющийся как лептоменингеальное и реже пахименингеальное воспаление, обычно сопровождается головной болью и краниальными невропатиями, хотя также могут наблюдаться судороги, когнитивные нарушения и нарушение походки. В тяжелых случаях, осложненных гидроцефалией, у пациентов может наблюдаться притупление сознания, что требует

срочной оценки и, возможно, установки шунта, если пациент не реагирует на медикаментозное лечение.

Внутричерепные паренхиматозные поражения могут возникать с вовлечением мозговых оболочек или без него и могут проявляться головной болью, судорогами, когнитивными изменениями, нарушением походки и очаговыми сенсомоторными нарушениями в зависимости от локализации поражения. Вовлечение базальных нейроэндокринных структур может привести к гипоталамо-гипофизарной дисфункции, которая часто может быть постоянной. Инсульт встречается редко и может быть вызван периваскулярным воспалением с проникновением в стенки сосудов, васкулитом (редко) или прямой гранулематозной компрессией внутричерепной артерии.

Поражение спинного мозга является одним из наиболее тяжелых клинических проявлений нейросаркоидоза, поскольку оно часто может приводить к остаточному парапарезу, сенсорным дизестезиям и дисфункции кишечника/мочевого пузыря. У пациентов обычно наблюдаются подострые сенсорные изменения, трудности при ходьбе и субъективная слабость, хотя мышечная сила часто слегка снижена или нормальна.

Нейросаркоидоз периферической нервной системы, поражающий мышечные или крупные (миелинизированные) периферические нервные волокна, встречается редко (хотя субклиническое гранулематозное воспаление мышц было зарегистрировано посмертно) и составляет <2% всех неврологических осложнений. Саркоидозная миопатия обычно проявляется постепенно прогрессирующей слабостью в проксимально-дистальном распределении с периодическим вовлечением шейных, лицевых, бульбарных и дыхательных мышц. Менее распространенные мышечные проявления включают узловую миопатию, острый миозит и дистальное преобладающее проявление, похожее на миозит с включениями.

Негранулематозные проявления плохо изучены и потенциально могут быть обусловлены рядом факторов, включая активное воспаление, высвобождение цитокинов и побочные эффекты лекарств. НМВ — это расстройство тонкомиелинизированных Aδ и немиелинизированных С волокон, которое было объективно подтверждено у трети пациентов с системным саркоидозом, хотя частота зарегистрированных симптомов составляет 40–90%. НМВ часто приводит к инвалидизирующим симптомам боли и/или автономной дисфункции, которые мешают повседневной жизни. Симптомы в основном сенсорные (например, боль, онемение, жжение, парестезии)

Головная боль часто встречается при гранулематозном поражении ЦНС мозговой паренхимы и мозговых оболочек, а также может быть единственным неврологическим симптомом у пациентов с системным саркоидозом. В этих случаях клиническая картина представляет собой головную боль напряжения, которая не поддается лечению стероидами и описывается как сильная глобальная головная боль, возникающая ежедневно или почти ежедневно. У тех, у кого наблюдаются утренние

головные боли, следует рассмотреть диагноз обструктивного апноэ сна, поскольку среди пациентов с саркоидозом была зарегистрирована более высокая распространенность обструктивного апноэ сна [1, 4, 34, 71].

Поражение органов системы пищеварения.

Саркоидоз слюнных желёз (6%) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, встречается в составе синдрома — *Хеерфордта-Вальденстрёма.* Следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена. *Саркоидоз пищевода* крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода. *Саркоидоз желудка* протекает как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация. *Саркоидоз кишечника* как тонкого, так и толстого представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтверждённых гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией. Необходимо проведение дифференцциальной диагностики с туберкулезным и нетуберекулкезным микобактериозом.

Саркоидоз печени по разным данным встречается с частотой 10-80% и нередко протекает бессимптомно. При клинически значимом поражении выявляют лабораторные признаки синдрома холестаза, гепатомегалию, несколько реже – синдром цитолиза. При морфологическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии, констатируют гранулематозный гепатит, у небольшой части больных – неспецифический реактивный гепатит. Гранулемы обычно формируются в портальных трактах, центральные некрозы выражены минимально и формирующийся на их месте фокальный фиброз незначителен и практически никогда (не более 1%) не приводит к формированию цирроза печени. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии. Приоритетный признак поражения печени при саркоидозе – синдром холестаза, нередко сочетающийся с гепатомегалией и купируемый назначением глюкокортикостероидов [63]. На рентгеновской компьютерной томограмме органов брюшной полости выявляют множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнке.

Поджелудочная железа поражается редко, изменения могут напоминать рак. У 2/3 пациентов с саркоидозом поджелудочной железы встречается боль в животе. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиться сахарный диабет [1, 4, 72].

Саркоидоз органов эндокринной системы. Поражение гипоталамо-гипофизарной области возникает у 2-8% больных с нейросаркоидозом и сопровождается признаками нейроэндокринной дисфункции. Клиническая картина гипопитуитаризма определяется степенью снижения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тиреоидстимулирующего гормона, гормона роста и адренокортикотропного гормона. При этом у ряда пациентов возникает гиперпролактинемия. В типичных случаях гипоталамические нарушения сопровождаются жаждой, полиурией (это может указывать на возникновение несахарного диабета), нарушением терморегуляции, аппетита, сна, снижением либидо. У таких пациентов могут появляться клинические симптомы дисфункции щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Может возникать галакторея и аменорея [1, 4].

Саркоидоз мочеполовых органов у женщин крайне редок. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. Саркоидоз матки наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Диагноз ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки. Поражение фаллопиевых труб при саркоидозе встречался крайне редко у женщин с полиорганным поражением [1, 4].

Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин крайне редок.

Саркоидоз семенника и придатков схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза.

Саркоидоз предстательной железы не имеет специфических признаков и создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА [1, 73].

Саркоидоз молочной железы выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулём. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом [1, 4].

Саркоидоз и беременность. *Саркоидоз нельзя рассматривать, как состояние, которое часто и серьёзно нарушает детородную функцию женщины.* В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

Женщинам с тяжелыми рестриктивными/обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких, саркоидозом детородных органов, почек целесообразно планирование беременности, наблюдение во время беременности и родов в специализированных многопрофильных учреждениях [1, 74].

Саркоидоз у детей и подростков

У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяют так называемый «саркоидоз с ранним началом заболевания» в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки, доминирует триада — артрит, увеит и поражения кожи. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [1, 4, 75].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза:

Диагноз саркоидоз устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов лучевых, функциональных, лабораторных и морфологических методов обследования и требует исключения саркоидной реакции и заболеваний со схожими с саркоидозом проявлениями.

Диагноз саркоидоза *верифицируется* на основании данных морфологического исследования тканей при выявлении гранулём без казеозного некроза хотя бы в одном органе или ткани у больного с характерной клинико-рентгенологической симптоматикой. Однако некоторые клинические сценарии (синдром Лёфгрена, синдром Херфордта, озноблённая волчанка и бессимптомная двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия) настолько специфичны, что позволяют поставить предположительный диагноз саркоидоз без морфологического исследования тканей [1, 4, 76, 77].

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы зависят от варианта течения болезни и локализации процесса. Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследования для выявления нарушений всех органов и систем [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: При осмотре обращают внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные

периферические лимфатические узлы (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда – довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20% пациентов с саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии [1, 4].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Общий (клинический) анализ крови рекомендуется всем пациентов с саркоидозом для оценки активности процесса и ответа со стороны лейкоцитарной формулы [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: При острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения СГКС. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитами (индекса Кребса).

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1, 4].

Оценка функции почек рекомендуется всем пациентам для оценки возможно вовлечения почек в гранулёматоз и изменений, связанных с нарушением кальциевого обмена, при первичной диагностике и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 месяцев, включает в себя общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, расчёт скорости клубочковой фильтрации по формулам [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Рекомендуется проводить исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в крови подросткам и взрослым при первичном выявлении и в динамике с целью оценки активности заболевания [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Норма для активности АПФ в возрасте 6-18 лет – 29-112 Единиц АПФ, в возрасте более 18 лет — 20-70 Единиц АПФ. Клинически значимым является увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Активность АПФ не должна использоваться как

дифференциально-диагностический критерий, а только как маркёр активности саркоидоза. В дальнейшем он может быть измерен в динамике для оценки активности при подозрении на прогрессирование саркоидоза. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют [1, 4].

Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови пациентам с острым саркоидозом для оценки активности заболевания [1,112,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления мало репрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. Рекомендуется при остром течении саркоидоза [1,112,113,114].

Исследование уровней общего кальция в крови и исследование уровня кальция в суточной моче рекомендуется оценивать при выявлении и динамическом наблюдении, как один из критериев активного гранулёматозного процесса [1, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Гиперкальциемия (5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. Гиперкальцийурия (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция. У большинства пациентов кальций крови нормальный или может быть снижен, и это нужно учитывать при назначении глюкокортикоидов, вызывающих остеопороз [1, 78].

Исследование уровней иммуноглобулинов A, M, G в крови. Иммноглобулины A, M, G — особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Исследование уровня иммуноглобулинов в крови рекомендуется при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулём, ОВИН [79, 80, 115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (PPD-Л) рекомендована на этапе первичной диагностики саркоидоза детям до 7 лет для исключения туберкулёза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (проба Манту 2ТЕ) при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере в 80-85% случаев, не получавших системные

глюкокортикостероиды (СГКС). При лечении СГКС пациентов с саркоидозом, ранее инфицированных микобактериями туберкулеза, проба Манту с 2ТЕ может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная чувствительность к туберкулину по результатам пробы Манту с 2 ТЕ (папула 5 мм и более) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза у детей [1, 4].

Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**) рекомендована всем пациентам как обязательная при первичной диагностике саркоидоза с целью исключения активности туберкулезной инфекции [1, 85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Оценка пробы с АТР имеет следующие значения:

• отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2-3 мм (возможно в виде «синяка»);

• сомнительной – гиперемия любого размера;

• положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Примечание: не рекомендуется проведение пробы с АТР при получении пациентом иммуносупрессивной терапии.

Исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови (квантифероновый тест и T-SPOT.TB/ELISPOT) рекомендовано при отказе от проведения кожных тестов или невозможности их проведения по медицинским показаниям как альтернатива внутрикожным пробам с туберкулезным аллергеном [117,118,119]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В большинстве случае результаты внутрикожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным и тестов на высвобождение гамма-интерферона отрицательные [4]. Активность саркоидоза не влияет на результаты IGRA – тестов и пробы с АТР [86]. IGRA обычно предпочтительнее для проверки на латентный туберкулез, поскольку пациенты с саркоидозом часто не реагируют на внутрикожную пробу Манту [87]. При получении положительных результатов туберкулиновых тестов и/или тестов высвобождения гамма-интерферона (IGRA) пациенту показано углубленное обследование у врача-фтизиатра. При исключении локальной формы туберкулеза результат интерпретируется как наличие латентной туберкулезной инфекции, что необходимо учитывать при назначении иммуносупрессивной терапии.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Обзорная *рентгенография лёгких* рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и определения стадии (согласно классификации внутригрудного саркоидоза). Применение рентгенографии для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения целесообразно только в случаях невозможности проведения КТ. [1, 4, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: На рентгенограмме пациента с внутригрудным саркоидозом в типичных случаях обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), односторонняя диссеминации, фокусы, участки консолидации или полости [1, 4, 47, 81].

Компьютерная томография органов грудной полости рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при внутригрудном саркоидозе [1, 4, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Поражение внутригрудных лимфатических узлов. Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов центрального отдела средостения, расположенных вдоль трахеи и главных бронхов, и корней лёгких. При рентгенографии органов грудной полости в прямой проекции это проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полицикличностью их контуров. Лимфоузлы переднего и заднего средостения обычно не вовлекаются в патологический процесс, что хорошо видно при исследовании в боковой проекции. При рентгеновской компьютерной томографии лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. При внутривенном контрастировании лимфоузлы равномерно и умеренно накапливают контрастное вещество, что отличает эти изменения от туберкулеза; Нарушения бронхиальной проходимости в результате сдавления бронхов лимфатическими узлами не характерно для саркоидоза. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в лёгких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

Поражение лёгких. Характерным признаком саркоидоза являются диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера с полиморфизмом очаговых изменений. При ~~рентгеновской компьютерной томографии~~ компьютерной томографии органов грудной полости множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междолевых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное («четкообразное») утолщение. Такое распределение очагов ~~на рентгеновской компьютерной томограмме~~ при ~~томографии~~ компьютерной томографии органов грудной полости определяется как перилимфатическое. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области и сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов.

Одним из редких проявлений саркоидоза при ~~томографии~~ компьютерной томографии органов грудной полости могут быть участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла различной протяженности и локализации. Частота их составляет 18–83%, они чаще наблюдаются при постановке диагноза, чем на более поздних стадиях течения заболевания. Морфологическим субстратом симптома «матового стекла» является множество мельчайших очагов, неразличимых при КТ как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок. Со временем изменения могут разрешаться (воспалительные гранулемы), оставаться стабильными или нарастать в результате развития фиброза. В этом случае в зонах матового стекла формируются ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы.

Развитие фиброзных изменений при саркоидозе характеризуется нарастанием ретикулярных изменений, формированием мягкотканых конгломератов с видимыми просветами бронхов, располагающихся вокруг верхнедолевых бронхов, неотделимых от анатомических структур корня. Отличительными признаками заключительной фиброзной стадия внутригрудного саркоидоза являются тракционные бронхоэктазы и сотовое лёгкое в верхних долях легких в сочетании с нарушением архитектоники легких [1, 4, 82].

В настоящее время принято выделять варианты картины саркоидоза на рентгеновской компьютерной томограмме с подразделением их на нефиброзные и фиброзные фенотипы. К нефиброзным фенотипам (вторая и третья рентгенологические стадии заболевания) относятся: множественные перибронховаскулярные, перифиссуральные и субплевральные мелкие очаги; двухсторонние участки консолидации обычно перибронховаскулярной локализации как основной (в сочетании с очагами) или единственный признак; множественные крупные перибронховаскулярыне очаги; рассеянные крупные очаги без перибронховаскулярных изменений. К фиброзным вариантам рентгенологической (ВРКТ) картины относят: бронхоцентрическое (перибронхиальное) распределение ретикулярных изменений, иногда в сочетании с участками консолидации, без воздушных полостей; бронхоцентрическое

(перибронхиальное) распределение ретикулярных изменений в сочетании с участками консолидации и наличием воздушных полостей в них; крупные бронхоцетрические конгломераты или патологические образования тканевой плотности в прикорневых отделах. Все фиброзные фенотипы саркоидоза органов дыхания сочетаются с нарушением легочной архитектоники, уменьшением объема (обычно верхних долей), тракционными бронхоэктазами в зонах измененной легочной ткани и, редко, сотовым легким [82]..

Полости наблюдаются при саркоидозе редко (3,4–6,8% случаев), обычно указывая на тяжелый и активный саркоидоз, возникающий либо в результате ишемического некроза, либо васкулита. Полости часто множественные и двусторонние, располагаются в прикорневых отделах легких обычно в области бронхов верхних долей. В большинстве случаев они проявляются как тонкостенные кисты или полости в участках консолидации. Наличие полости при визуализации у пациента с саркоидозом требует исключения сопутствующей инфекции, поскольку первичный полостной саркоидоз встречается редко [1, 4, 83].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) *сердца и магистральных сосудов и/или МРТ головного мозга* рекомендуются пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания с поражением лимфатических узлов в специализированных центрах рекомендуют сцинтиграфию лёгких перфузионную с галлия [^{67}Ga] цитратом, которая важна для характеристики вовлечения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого [1,4, 120-124, 126-132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными РФП (18- Флудезоксиглюкозой [18F]) рекомендуется для уточнения локализации процесса. Интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку накопление 18-фтордезоксиглюкозы в лимфатических узлах при саркоидозе может имитировать злокачественное новообразование, и не позволяет отличить саркоидоз от злокачественного новообразования или инфекции [1; 4; 84, 159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: ПЭТ в отдельных случаях позволяет получить дополнительную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить

локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии, в том числе при саркоидозе сердца [1, 4, 84].

Эндосонография средостения чреспищеводная и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов — рекомендуются при первичном обследовании пациентов с изменениями внутригрудных лимфатических узлов, как метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоэхогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

Соответствующие методы инструментальной диагностики рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелёгочный саркоидоз с целью диагностики заболевания: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), МРТ головного мозга, МРТ сердца и магистральных сосудов, эхокардиография, рентгенография пораженной конечности, МРТ кости, МРТ мягких тканей [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) помогает выявлять сплено- и гепатомегалии и множественные гипоэхогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в селезёнке. При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Может также выявляться спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ-изменения при гранулёматозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе при эхокардиографии обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов в поражённом участке сердца может выявляться увеличение интенсивности сигнала на Т-2 взвешенных изображениях и после контрастирования (магнитно-резонансная томография сердца с

контрастированием) на Т-1 взвешенных изображениях. В редких случаях на компьютерной томографии сердца с контрастированием саркоидоз сердца может проявляться зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат.

При нейросаркоидозе на МРТ головного мозга выявляется гидроцефалия, расширение базальных цистерн, одиночные или множественные очаги, изоинтенсивные на Т-1 взвешенных томограммах и гиперинтенсивные на Т-2 взвешенных изображениях с хорошим усилением сигнала после контрастирования (МРТ головного мозга с контрастированием). Типичная локализация саркоидов – гипоталамус и область зрительного перекрёста. Возможны тромбозы сосудов с микроинсультами. МРТ головного мозга особенно чувствительна в выявлении поражения мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов проявляется на рентгенографии пораженной части костного скелета и на компьютерной томографии кости и/или сустава в виде кистозных или литических изменений. На МРТ мягких тканей, мышечной системы, костной ткани (одна область) и/или суставов (один сустав) при скелетно-мышечных симптомах выявляют инфильтрацию в мелких и крупных костях, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объёмные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. [1; 4].

2.4.1 Функциональные методы диагностики

Всем пациентам на этапе первичной диагностики саркоидоза (вне зависимости от локализации) и в динамике для оценки степени поражения лёгких рекомендуется *исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков* (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и их соотношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ%). Ключевыми показателями являются ФЖЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ%. При $ОФВ_1$/ФЖЕЛ%<70% проводится проба с бронхолитиком короткого действия. Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении [1, 30, 86]. Измерение *диффузионной способности лёгких* методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (*DLco*) рекомендуется только в условиях пульмонологических или диагностических центрах. DLco, выраженная в процентах, от должных значений является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения пациентов с саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии. Значимость проведения исследования неспровоцированных объёмов и потоков и оценки диффузионной способности лёгких определено в работах, где 24-месячное снижение функции легких может быть фактором риска смертности при саркоидозе, независимо от других критериев тяжести состояния. Следует подчеркнуть, что оценка неспровоцированных дыхательных объёмов должна быть проведена всем вновь выявленным пациентам вне зависимости от первичной локализации, поскольку не исключено последующее вовлечение лёгких в процесс [1, 30, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Нарушения газообмена при саркоидозе оценивают при выявлении и при последующем наблюдении на основании насыщения крови кислородом (сатурация, SaO_2) посредством пульсоксиметрии в покое, а при необходимости уточнения развития ДН — во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT), рекомендуется на всех этапах выявления и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови рекомендованы только в условиях ОРИТ [1, 4, 86, 87].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Регистрация электрокардиограммы рекомендуется в качестве обязательного компонента первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1, 4, 125].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Инвазивные методы диагностики

Бронхоскопические методы рекомендованы всем пациентам на этапе первичной диагностики, верификации диагноза и при динамическом наблюдении. При бронхоскопии проводится осмотр бронхиального дерева для выявления типичных эндоскопических признаков саркоидоза и забор биопсийного материала с использованием наиболее оптимального метода: прямая биопсия изменений в бронхах, чрезбронхиальная биопсия лёгкого, тонкоигольная биопсия внутригрудных лимфатических узлов, биопсия под контролем УЗИ, криобиопсия. [1, 4]. Всем больным показано исключение туберкулеза с исследованием патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и/или промывных вод бронхов на микобактерии туберкулёза (микроскопия, посевы на жидкую среду с применением автоматизированной системы для детекции роста (Bactec MGIT 960, США) и на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-II), определение ДНК Mycobacterium tuberculosis complex (микобактерий туберкулеза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Хирургические диагностические операции рекомендуются всем пациентам (дети и взрослые) при невозможности трансбронхиальной диагностики для верификации диагноза, принимать решение рекомендуется лечащему врачу во взаимодействии с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом [1, 4].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

При получении неинформативных результатов эндоскопическим методами или невозможности их проведения, совместно с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом может быть принято решение о проведении х***ирургических диагностических операций*** для верификации диагноза. Рекомендуется отдавать предпочтение миниинвазивным методам (видеоторакоскопическая резекция лёгких и биопсия внутригрудных лимфатических узлов) [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Инвазивная диагностика саркоидоза внелёгочной локализации (биопсия лимфатического узла (периферического), кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) рекомендуется пациентам с саркоидозом для получения материала поражённого органа. Выбор метода получения материала рекомендуется проводить лечащим врачом совместно с врачом-хирургом [98-102, 126-132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Объем лабораторного и инструментального обследования и консультации врачей-специалистов представлен в таблице 1 [1, 4].

Таблица 1

Объем лабораторного и инструментального обследования при первичной диагностике саркоидоза в зависимости от локализации

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
Обязательный объем обследования при первичной диагностике вне зависимости от локализации саркоидоза	- Общий клинический анализ крови развёрнутый - Анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочевина, общий белок, С-реактивный белок - Исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови (АПФ) - Исследование уровня общего кальция в крови - Общий (клинический) анализ мочи, - Исследование уровня кальция в суточной моче - Исследование уровней иммуноглобулинов в крови (A, M, G) - Внутрикожные пробы с туберкулезным аллергеном - Расчет скорости клубочковой фильтрации	- Компьютерная томография органов грудной полости ; - ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) - Регистрация электрической активности проводящей системы Сердца (электрокардиографическое исследование сердца) - Эхокардиография - Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков - Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией для выявления воспалительных очагов	Пульмонолог Фтизиатр Офтальмолог Торакальный хирург для решения вопроса о выборе метода инвазивной диагностики Врач-рентгенолог Врач ультразвуковой диагностики
Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов	-исследование бронхоальвеолярного лаважа; - морфологическое исследование тканей	- пульсоксиметрия - исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков - Исследование диффузионной способности легких - тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) - Бронхоскопия - Биопсия легких при бронхоскопии - Биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая	Пульмонолог Рентгенолог
Саркоидоз сердца	- Исследование уровня тропонинов I, T крови, Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	- Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов с контрастированием - Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с	Пульмонолог Кардиолог Кардиохирург (при решении вопроса о кардиальной биопсии) Аритмолог

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
	- при наличии показаний – морфологическое исследование тканей	компьютерной томографией миокарда с контрастированиемПри наличии показаний: - Холтеровское мониторирование сердечного ритма - Эхокардиография	Врач-рентгенолог Врач ультразвуковой диагностики
Саркоидоз нервной системы Центральная нервная система Периферическая нервная система	Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, При наличии показаний – морфологическое исследование тканей При наличии показаний – морфологическое исследование тканей	Магниторезонансная томография головного мозга с контрастированием Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией головного мозгаМагнитно-резонансная томография спинного мозга с контрастированием (один отдел) Ультразвуковое исследование спинного мозга Электромиография Диагностическое тестирование при нейропатии мелких волокон	Невролог Офтальмолог Нейрохирург при показаниях к биопсии
Саркоидоз почек	Биопсия почек (морфологическое исследование тканей). Микроскопия микропрепарата тканей почки	Компьютерная томография почек и надпочечников Ультразвуковое исследование почек	Нефролог Уролог
Саркоидоз кожи	Биопсия кожи (морфологическое исследование тканей)		Дерматолог Хирург
Саркоидоз периферических лимфатических узлов	Биопсия периферического лимфатического узла (морфологическое исследование тканей) Биопсия лимфатического узла	УЗИ периферических лимфатических узлов Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	Гематолог Иммунолог
Саркоидоз печени	Анализ крови биохимический общетерапевтический (функциональные пробы печени: билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТП, щелочная фосфатаза) Коагулограмма (ориентировочное исследование системы	Ультразвуковое исследование печени Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием -	Гастроэнтеролог Хирург

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
	гемостаза) (при наличии признаков цирроза) Морфологическое исследование тканей печени	- Фиброэластография -Эзофагогастродуоденоскопия	
Саркоидоз органа зрения		- Оптическая когерентная томография спектральной области - Флюоресцентная ангиография, По показаниям: Компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической Области Компьютерная томография глазницы с внутривенным болюсным контрастированием - Ангиография с индоцианиновым зеленым	Офтальмолог
Саркоидоз опорно - двигательной системы		Компьютерная томография сустава Компьютерная томография кости Позитронная эмиссионная томография костей, совмещенная с компьютерной томографией всего тела	Ревматолог Ортопед-травматолог

2.5.2. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза рекомендуется на этапе первичной диагностики, при рецидиве, неуклонном прогрессировании процеса, и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором» [1, 88]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Диагноз саркоидоза устанавливается и формулируется врачом-пульмонологом медицинской организации 2-3 уровня после проведения обследований.

Комментарии:
Дифференциально-диагностический ряд при выявлении внутригрудной лимфаденопатии

- Туберкулёз
- Саркоидоз
- Нетуберкулёзный микобактериоз

- Бруцеллёз
- Токсоплазмоз
- Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)
- Болезнь кошачьей царапины
- Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме
- Лимфогранулематоз
- Неходжкинская лимфома
- Острый лимфобластный лейкоз
- GLUS–синдром (Granulomatous lesions of unknown significance)
- IgG4-ассоциированное заболевание
- Обычная вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)

Дифференциально-диагностический ряд при выявлении диссеминированного процесса в лёгких

- Туберкулёз
- Саркоидоз
- Нетуберкулёзный микобактериоз
- Криптококкоз
- Аспергиллёз
- Диссеминации опухолевой природы
- Гистоплазмоз
- Коккцидиодомикоз
- Бластомикоз
- Pneumocystis carinii
- Mycoplasma spp.
- Гиперчувствительный пневмонит
- Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий
- Лекарственные реакции
- Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз Х)
- Аспирация инородных материалов
- Гранулёматозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки)
- Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония
- Некротизирующая саркоидная гранулёма
- Обычная вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)
  [1,4, 88].

У детей моложе 5 лет рекомендуется дифференциальную диагностику проводить с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии [1, 4, 133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии.

Рекомендованы две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни, в остальных случаях рекомендуется активное наблюдение, альфа-токоферол, пентоксифиллин**.

Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение [1, 3, 4, 89]. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется активное наблюдение [1, 3, 4, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

Фармакологический класс	Препараты
Кортикостероиды системного действия	Преднизолон** Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн** #Гидроксихлорохин** #Микофенолата мофетил** #Лефлуномид** #Циклофосфамид**
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	#Пентоксифиллин** #Инфликсимаб** #Адалимумаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома, при синдроме Лёфгрена)	Индометацин Диклофенак** Ибупрофен** Нимесулид

	Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Прим.: лекарственные средства, помеченные знаком «#» применяются не в соответствие с инструкцией к препаратам, поэтому ниже в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях – ссылки на источники приведены в квадратных скобках «[]».

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с установленным диагнозом саркоидоз при отсутствии развития недостаточности органов или систем рекомендуется активное наблюдение с оценкой состояния через 3 месяца [1, 2, 3, 4, 89, 91].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы может быть рекомендовано назначение #альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев или применение #альфа-токоферола ацетата 200-400 мкг 2 раза в сутки в сочетании с #пентоксифиллином** в суточной дозе 400-2000 мкг (в зависимости от переносимости) не менее 6 месяцев. Риск нежелательных реакций на #пентоксифиллин** средний [1, 92, 93, 135-139].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Кортикостероиды системного действия

СГКС рекомендованы, как препараты первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни (критерии прогрессирования см. выше) по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, только при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии lupus pernio, угрозе жизни или резком снижении качества жизни. Риск нежелательных явлений высокий. Назначение взрослым преднизолона** (или эквивалентной дозой другого СГКС) рекомендуется ежедневно утром per os в начальной дозе 20-40 мг в сутки в течение 4 недель (0,5 мг/кг), затем дозу снижают по 5 мг в месяц (ступенчато) до минимальной поддерживающей дозы (помогающей контролировать симптомы и препятствовать прогрессированию болезни), принимаемой в течение 12-24 месяцев. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект СГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).
Комментарии: у пациентов, получавших СГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных пациентов при применении СГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать

качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение СГКС улучшает отдалённый прогноз жизни пациентов с саркоидозом, уменьшает вероятность развития фиброза. Следует помнить, что возможна рефрактерность к СГКС [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94]. Применение СГКС может сопровождаться серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [1, 4, 89]. Если развивается индуцированный кортикостероидами системного действия остеопороз рекомендуется применять бифосфонаты с целью лечения остеопороза и профилактики переломов. Иммунодепрессанты (в основном кортикостероиды) используются для лечения саркоидоза сердца в сочетании с электрическими имплантируемыми устройствами, такими как кардиовертер-дефибриллятор, что прежде всего оправдано для предотвращения внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма [4].

Прекращение лечения. Препараты СГКС следует применять не менее 10-12 месяцев, риск рецидива возрастает к 6-36 месяцу после прекращения терапии, особенно у пациентов с худшим прогнозом и потребностью в СГКС в момент постановки диагноза. О полной ремиссии заболевания можно говорить только через 3 года после прекращения терапии. При отсутствии эффекта от лечения через 3-6 месяцев и при прогрессировании, важно пересмотреть диагноз, исключить инфекционную, в основном туберкулезную природу изменений. При рецидиве саркоидоза после полноценного курса СГКС рекомендованы препараты второй линии, среди которых предпочтение отдаётся метотрексату [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94].

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды в лечении саркоидоза не рекомендуются в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным заболеванием. Ингаляционные глюкокортикоиды могут быть назначены при выраженном кашлевом синдроме [1, 4], а также при саркоидозе гортани [1, 4]. Сочетание ингаляционных глюкокортикостероидов с бронхолитиками (лекарственные препараты из групп R03AK адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств и R03AL адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с кортикостероидами по кодам АТХ классификации) рекомендуются только при доказанном по исследованию неспровоцированных дыхательных объемов и потоков обратимом после бронхолитика короткого действия бронхообструктивном синдроме или при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях. Их влияние на течение саркоидоза не доказано, тогда как они сами могут вызывать нежелательные явления [140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Метотрексат**

До начала лечения #Метотрексатом** (МТТ**) рекомендовано провести анализ крови биохимический общетерапевтический: определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ крови развернутый. В ходе лечения каждые 1-3 месяца рекомендуется повторять общий (клинический) анализ крови биохимический общетерапевтический. Применение МТТ** сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан [1,4, 144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Метотрексат** (МТТ**) — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы — рекомендуется (детям и взрослым) как лечение второй линии при рефрактерности к кортикостероидам системного действия, при побочных реакциях, вызванных кортикостероидами системного действия, как средство снижения дозы кортикостероидов системного действия, и как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с кортикостероидами системного действия при верифицированном саркоидозе. Рекомендован приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности [141-144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием #метотрексата** до 25 мг в неделю [161-164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Одновременно с приёмом МТТ** рекомендуют приём внутрь #фолиевой кислоты** в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приёма МТТ**). Длительность терапии от 6 месяцев и более [95, 96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Азатиоприн**

#Азатиоприн** рекомендован для пациентов 3х лет и старше в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии [1,4, 145-150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Лефлуномид**

Рекомендован лицам 18 лет и старше, как препарат второй линии в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности. Общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический (оценка функции печени и почек) должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения #лефлуномидом** [1,4, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Микофенолата мофетил**

Рекомендуется назначать лицам 12 лет и старше (площадь тела 1,25 $м^2$) начиная с 500 мг два раза в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день [3;] как препарат второй линии при саркоидозе лёгких, а при саркоидозе кожи в виде монотерапии и в сочетании с СГКС [163]. #Микофенолата мофетил** у каждого пятого пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе – общий (клинический) анализ крови развернутый должен проводиться регулярно [1,4, 152, 153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Циклофосфамид**

Рекомендован как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500-1000 мг внутривенно каждые 3-4 недели [1,4, 154]. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Гидроксихлорохин**

Рекомендован как препарат второй линии при кожном и неврологическом саркоидозе, гиперкальциемии, а также саркоидозе лёгких, в случаях рефрактерных к другим видам терапии. #Гидроксихлорохин** разрешён с 6 лет и старше, начинают с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения 6-12 месяцев. При подкожном саркоидозе #гидроксихлорохин** рекомендован как вариант начальной терапии, а при саркоидозе орбиты – в сочетании с СГКС. Из-за риска ретинопатии препарат не рекомендуется для лечения саркоидоза глаз. Риск ретинопатии зависит от суточной дозы и продолжительности применения. Относится к

препаратам, удлиняющим интервал QT, рекомендуется регулярный ЭКГ-мониторинг интервала QT (Регистрация электрокардиограммы). Противопоказан при беременности [1, 4, 98, 99, 152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Пентоксифиллин**

Рекомендуется взрослым пациентам с саркоидозом легких в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене СГКС. Влияние #пентоксифиллина** на повреждение лёгких показано в экспериментах за счёт ингибирующего воздействия на окислительный стресс, гипоксию и аутофагию [100]. Он достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка [101, 102, 103]. Рекомендуется в сочетании с #витамином Е и в виде монотерапии [1,103]. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, чаще развиваются в первый месяц его применения

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: режимы дозирования:

- в мировой практике рекомендован при лёгочном саркоидозе 1200 мг в 3 приёма per os [4];
- при стероидзамещающей терапии – до 2000 мг в сутки [137];
- 600 мг в сутки per os при саркоидозе лёгких с лёгочной гипертензией [172];
- в комбинации с #витамином Е при впервые выявленном саркоидозе I—III рентгенологической стадии per os в дозе 600 мг в сутки однократно или в 3 приема, #витамин Е в дозе 400 МЕ в сутки в 2 приема [103, 171],
- в комбинации с #витамином Е и #гидроксихлорином — per os в дозе 600 мг в сутки однократно однократно, витамин Е в дозе 600 мг в сутки, гидроксихлорохином per os в дозе 200 мг в сутки при саркоидозе органов дыхания I-II стадии [170]

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Рекомендуются как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдроме в качестве симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции к соответствующему лекарственному препарату (см. таблицу 2). Длительность приёма обычно определяется симптомами [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем. Эмпирически подобранная доза #витамина Е 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования. Препарат

рекомендован одновременно с другими препаратами, в том числе с кортикостероидами системного действия для снижения оксидативного стресса. Возможны аллергические реакции [1, 4, 93, 165].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)
Не рекомендуются для широкого клинического применения. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) (***#инфликсимаб** и #адалимумаб*****) рассматриваются, как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. Рекомендуется назначать только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшую доказательную базу имеет #инфликсимаб** в виде внутривенной инфузии, которую начинают взрослым и детям с 3 мг/кг или 5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, после которых пациенты получают инфузию каждые 4, 6 или 8 недель. #Адалимумаб** рекомендован взрослым и детям в дозе 40 мг в неделю. Другие ингибиторы ФНО-α имеют недостаточный опыт применения [4]. Препараты этой группы сами могут быть причиной развития саркоидной реакции [151].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Антифибротическая терапия рекомендуется только взрослым (детям прием противопоказан) при неэффективности кортикотероидов системного действияи препаратов второго ряда, при нарастании респираторных симптомов, прогрессировании фиброзных изменений при компьютерной томографии органов грудной полости (тракционных бронхоэктазов или «сотового лёгкого»), ухудшении функциональных показателей в течение 1 года наблюдения (с абсолютным снижением ФЖЕЛ ≥5% и абсолютным снижением DLco (с поправкой на уровень Hb) ≥10%) и формированием легочной гипертензии [2,4]. Рекомендации по применению антифибротических средств разных классов [173-175] (АТХ: Другие ингибиторы протеинкиназ, Другие иммунодепрессанты, Муколитические препараты) основаны на обобщённых данных пациентов с прогрессирующим лёгочным фиброзом при разных заболеваниях [104].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.2 Эфферентные методы терапии

Плазмаферез рекомендуется при хроническом, рефрактерном к СГКС саркоидозе . Метод улучшает микроциркуляцию, деблокирует клеточные рецепторы и стабилизирует клеточные мембраны, что приводит к повышению чувствительности «клеток-мишеней» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с

замещением изотоническим раствором натрия хлорида** 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами [1, 2, 105, 106, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется *экстракорпоральная модификации лимфоцитов крови* (иммунофармакотерапия, экстракорпоральное воздействие на кровь и трансфузиологические пособия) - метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории пациентов.
На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними [1, 2,106, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.3 Трансплантация

Рекомендуется трансплантация лёгких при терминальных стадиях саркоидоза лёгких (стадия IV, лёгочный фиброз). Пациенты с прогрессирующим саркоидозом, резистентным к терапии, ограничением физической активности III/IV ФК по NYHA, гипоксемией в покое, легочной гипертензией также могут быть рассмотрены как кандидаты на трансплантацию легких [1, 4, 107, 108, 167]..

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Трансплантация сердца рекомендована при кардиосаркоидозе у взрослых с поражением миокарда и/или рефрактерными нарушениями ритма, а также трансплантация печени при тяжёлом поражении [1, 4, 107, 108, 155-157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.4 Другие методы лечения

Дыхательная недостаточность. Рекомендуется дифференцированный подход к лечению пациентов с дыхательной недостаточностью на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. Бронхолитическая терапия может быть рекомендована только при доказанном бронхообструктивном синдроме [168].**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

При саркоидозе, осложненном дыхательной недостаточностью, наличии ограничительных нарушениях вентиляции и десатурации рекомендуется низкопоточная оксигенация крови, а в тяжелых случаях - неинвазивная искусственная вентиляция лёгких до достижения SpO_2 >90% [1,4, 169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Лёгочная гипертензия. При саркоидозе, осложненном лёгочной гипертензией, не связанной с гипоксемией, рекомендуется назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан** и силденафил (с осторожностью с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией) [2,4,122] в соответствие с клиническими рекомендациями по легочной артериальной гипертензии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Немедикаментозные методы лечения рекомендованы всем пациентам и включают в себя программы повышения физической активности пациентов в залах и бассейнах, общие программы физической и психологической реабилитации, занятия в группах поддержки пациентов, мультидисциплинарные программы по лечению боли и нарушений сна, консультации и наблюдение медицинского психолога [1,2,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) рекомендована пациентам на ранних стадиях саркоидоза при наличии ожирения. Методика А.Н. Кокосова и С.Г. Осинина предусматривает *подготовительный период – 3-7 дней, лечебное голодание – 7-14 дней, восстановительный период – 7 дней.* Метод РДТ, активируя процессы саморегуляции в организме пациента по механизму эустресса, обладает саногенетическим действием. Под воздействием 14-дневного курса РДТ у большинства пациентов с саркоидозом легких наблюдается улучшение клинико-рентгенологической картины и коррекция иммунного статуса. На фоне РДТ отмечается повышение уровня антиоксидантов. Грамотное сочетание разгрузочно-диетической терапии (РДТ) с методами доказательной медицины позволяют оптимизировать конечные результаты лечения саркоидоза [1, 109, 110]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не разработано. Пациентам, перенесшим саркоидоз, рекомендуются следующие компоненты реабилитации: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию

сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности [1, 2, 4, 17, 111, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоз состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении. Диспансерное наблюдение за пациентами с торакальными локализациями саркоидоза осуществляет врач-пульмонолог, при генерализованных формах и/или изолированных внеторакальных локализациях диспансерное наблюдение осуществляется врачом -пульмонологом и врачом специалистом по соответствующей локализации саркоидоза.

Всем пациентам с саркоидозом рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение с учетом течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений у пациента [1,2,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Режим диспансерного наблюдения за пациентами саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений. Проведение медицинских осмотров и диспансеризация в установленном порядке, назначение по их результатам, в случае необходимости, дополнительных медицинских мероприятий, в том числе установление диспансерного наблюдения, проводится врачом-терапевтом и иными специалистами по показаниям с учетом объема поражения и наличия осложнений, коморбидной патологии.

Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций.

Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 месяца, при стабилизации процесса во 2-й год – каждые 6 месяцев, в последующие годы – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение рекомендуется каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно

5.1 Вакцинация

Пациенты с саркоидозом относятся к группе иммунокомпрометированных и с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций вакцинация плановая, экстреная, также как и постконтактная, проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [Приказ МЗ РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» и методические указания МУ 3.3.1.1095—02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок» и другими нормативными документами Минздрава России с учетом периода заболевания и получаемой терапии.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной комплексной, в том числе инвазивной, диагностики, для подбора начальной терапии.

Экстренная и(или) неотложная госпитализация показана пациентам с острым прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца) и иных состояний больного, требующих неотложных лечебно-диагностических мероприятий и (или) круглосуточного наблюдения для оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

3) В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1; 4].

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) Завершение диагностического процесса и установление клинического диагноза
2) Назначение лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения
3) Достигнута компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, который были причиной госпитализации [1,4].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен первичный осмотр, включая сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, общий физикальный осмотр	Да/Нет
2.	Выполнена пульсоксиметрия	Да/Нет
3.	Выполнена обзорная рентгенография легких в прямой и правой боковой проекции	Да/Нет
4.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да/Нет
5.	Выполнены 1. общий (клинический) анализ крови развернутый, 2. определение активности аланинаминотрансферазы в крови 3. определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, 4. исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня кальция в моче, 5. исследование уровня креатинина в крови 6. Исследование уровня ангиотензиногена, его производных иангиотензинпревращающего фермента в крови	Да/Нет
6.	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (селезёнки, печени, почек, щитовидной железы, периферических лимфатических узлов) вне зависимости от локализации выявленного процесса	Да/Нет
7.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	Да/Нет
8.	Проведена иммунодиагностика - внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным или исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови	Да/Нет
9.	Проведена регистрация электрокардиограммы	Да/Нет
1	Проведена оценка общих иммуноглобулинов в сыворотке крови (ИГА, ИГМ, ИГG) при выявлении (исключение ОВИН)	Да/Нет

1	При затруднении установления клинического диагноза и тактики ведения проведена врачебная комиссия (консилиум), для определения необходимости гистологического подтверждения, тактики лечения	Да/Нет
12.	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да/Нет
1	Осуществление диспансерного наблюдения в установленном порядке с соблюдением периодичности и длительности диспансерного наблюдения.	Да/Нет

Список литературы

1. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 416 с.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (6): 806–833. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am. J.. Respir Crit. Care Med. 1999;160(2):736-55. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99. PMID: 10430755.
4. Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D. eds. Sarcoidosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; https://doi.org/10.1183/2312508X.10031020].
5. Саркоидоз / Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. СССР–ВНР. М.:Медицина, 1982. 296 с.
6. Rossides M., Kullberg S., Arkema E.V. History and familial aggregation of immune-mediated diseases in sarcoidosis: a register-based case-control-family study. Chest. 2024 Jun 8:S0012-3692(24)00691-3. doi: 10.1016/j.chest.2024.05.014. Epub ahead of print.
7. Patasova K.,Chuguima O., Kullberg S., PadyukovL., Rivera N. Sarcoidosis shares susceptibility loci with autoimmune disorders and cancers. European Respiratory Journal 2024; 64(suppl 68): PA2490; DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2490
8. Chiriaco M., De Matteis A., Cifaldi C., Di Matteo G., Rivalta B., Passarelli C., Perrone C., Novelli A., De Benedetti F., Insalaco A., Palma P., Finocchi A. Characterization of AR-CGD female patient with a novel homozygous deletion in CYBC1 gene presenting with unusual clinical phenotype. Clin. Immunol. 2023 Apr 11:109316. doi: 10.1016/j.clim.2023.109316.
9. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H., Chen T., Qiu H., Wu Q., Chen S.S., Zhou Y., Zhang Y., Hu Y., Su Y.L., Shen L., Zhang F., Weng D., Li H.P. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between *Propionibacterium acnes* and sarcoidosis // Respir. Res. 2017; 18(1): 28. doi: 10.1186/s12931-017-0515-z.
10. van Dee L., Stehouwer M., van Bemmel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-Year-Old Man. Eur. J. Case. Rep. Intern. Med. 2018;5(10):000942. doi: 10.12890/2018_000942.
11. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm. Med. 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332.
12. Spagnolo P., Culver D.A. More evidence that sarcoidosis is a host disease, and the identity of the aetiological triggers is irrelevant. Eur. Respir. J. 2024; 64: 2402051. DOI: 10.1183/13993003.02051-2024
13. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения. Практическая пульмонология, 2017; 1: 46-50.
14. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevila R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment. Med. Clin. (Barc). 2019 Jan 2. pii: S0025-7753(18)30750-4. doi: 10.1016/j.medcli.2018.11.021

15. Coelho R.R., Pires Xavier S., Brandão J.R., Furtado I. From fibrosis to granuloma: drug induced systemic sarcoidosis-like reaction after rituximab in a patient with primary Sjögren's Syndrome. Eur. J. Case Rep. Intern. Med. 2024;11(12):005070. doi: 10.12890/2024_005070.
16. Holas P., Figueira-Putresza E., Domagala-Kulawik J. Coping styles with stress and its relations to psychiatric and clinical symptoms in patients with sarcoidosis: A latent profile analysis. Respir. Med. 2023;211:107171. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107171.
17. Drent M., Russel A.M., Saketkoo L.A. ... Vizel A.A. et al. Breaking barriers: holistic assessment of ability to work in patients with sarcoidosis / M. Drent, A. M. Russell, L. A. Saketkoo [et al.] ... A. A. Vizel. The Lancet Respiratory Medicine. 2024; 12(11): 848-851. – DOI 10.1016/s2213-2600(24)00297-2.
18. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // Chest. 2018; 153(6): 1432-1442. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.030
19. Yu K., Li W., Long W., Li Y., Li Y., Liao H., Liu J. Proteome-wide mendelian randomization identifies causal plasma proteins in interstitial lung disease. Sci. Rep. 2025;15(1):2293. doi: 10.1038/s41598-025-85338-y.
20. Bergantini L., Spalletti M., d'Alessandro M., Genovese M., Masotto E., Cameli P., Prasse A., Bargagli E. Predictive role of natural killer cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. Pulmonology. 2024 Jan 5:S2531-0437(23)00237-4. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.009.
21. Arkema EV, Sachs MC, Dominicus A, Eklund A, Smed-Sörensen A, Grunewald J, Blomberg A. Inflammatory plasma protein levels are elevated years before sarcoidosis diagnosis: a nested case-control study in Sweden. Eur. Respir. J. 2024 Sep 26;64(6):2400277. doi: 10.1183/13993003.00277-2024.
22. Dubaniewicz A. "Danger theory"as a common mechanism of sarcoidosis induction by infectious and non- infectious factors - a role of environmental factors and autoimmunity. Pol. Merkur. Lekarski. 2018; 44(261): 97-100.
23. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis // Cell. Tissue. Res. 2017; 367(3): 651-661. doi: 10.1007/s00441-016-2526-3.
24. Dubaniewicz A. Mycobacterial heat shock proteins in sarcoidosis and tuberculosis. Int. J. Mol. Sci. 2023 Mar 7;24(6):5084. doi: 10.3390/ijms24065084.
25. Habib I., Jawed J.J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities. Indian J. Tuberc. 2025; 72(1):103-111. doi: 10.1016/j.ijtb.2024.07.003.
26. Jouni H., Chareonthaitawee P. Unraveling inflammation and oxidative stress in cardiac sarcoidosis. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2017; 10(12). pii: e007287. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007287
27. Ruža I., Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. Reumatologia. 2018;56(6):377-381. doi: 10.5114/reum.2018.80715.
28. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулёматозах и распространённых поражениях иной природы: Пособие для врачей. МЗ РФ, ММА им.И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. М. 1998. 32 с.
29. Torregiani C., Reale M., Confalonieri M., Dore F., Crisafulli C., Baratella E., Salton F., Confalonieri P., Ruaro B., Maiello G. Cardiopulmonary exercise testing complements both spirometry and nuclear imaging for assessing sarcoidosis stage and for monitoring disease activity. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2024;41(1):e2024017. doi: 10.36141/svdld.v41i1.15125.
30. Sharp M., Psoter K.J., Mustafa A.M., Chen E.S., Lin N.W., Mathai S.C., Gilotra N.A., Eakin M.N., Wise R.A., Moller D.R., McCormack M.C. Pulmonary sarcoidosis: differences in lung function change over time. Thorax. 2024 Jun 21:thorax-2023-221309. doi: 10.1136/thorax-2023-221309.
31. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? Ann. Am. Thorac Soc. 2024 Feb;21(2):204-205. doi: 10.1513/AnnalsATS.202311-954ED.

32. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J., Budde R.P.J., Brabander T., Miedema J.R., Schinkel A.F.L., Michels M., Hirsch A. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. Neth. Heart J. 2025 Jan 9. doi: 10.1007/s12471-024-01925-0. Epub ahead of print.
33. Титова Е.Ю., Иргалиева Д.Р., Рачина С.А., Мирзахамидова С.С., Васильева И.С., Хеватхантхириге Г.И. Нейросаркоидоз — клинико-диагностические аспекты. Лечение пациента с нейросаркоидозом: клинический случай. Коморбидная неврология. 2024; 1 (2): 71–80. https://doi.org/10.62505/3034-185x-2024-1-2-71-80
34. Kouranos V., Sharma R., Wells A., Singh-Curry V. Cardiac sarcoidosis and neurosarcoidosis - multidisciplinary approach for diagnosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2024 Jul 4. doi: 10.1097/MCP.0000000000001097. Epub ahead of print.
35. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869_0189_2016_26_6_725_735.
36. Price L.C., Kouranos V., Baughman R., Bloom C. et al. Use of pulmonary arterial hypertension therapies in patient swith sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2024;41(1):e2024024. doi: 10.36141/svdld.v41i1.15515.
37. Русаков Н.В., Мухин Н.А, Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. Гигиена и санитария. 2012; 4: 16-18.
38. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А., Александрова Н.И., Попова С.Г. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998-2008). Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 244: 216-217.
39. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустьян О.В., Капралов Э.А., Бунова С.С., Гасаненко Л.Н. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(2): 42-46.
40. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В., Абашев А.Р., Визель Л.А. Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. *Пульмонология.* 2024; 34 (4): 487–497. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497
41. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review // Respir Med. 2018 Dec 13. pii: S0954-6111(18)30394-9. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
42. Stefansson K., Árnadóttir B., Jónsson J.G. et al. POS0871 Heritability and phenotypic variation of sarcoidosis in the Icelandic population. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;**83:**856-857.
43. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(5): 18-26.
44. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М., Баранова О.П., Петров Д.В., Сперанская А.А., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Федотов В.Д., Шмелёв Е.И. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения//Практическая пульмонология | 2021; 1: 61-72.
45. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. Вестник РАМН. 2012; 5: 30-37.
46. Илькович М.М., Баранова О.П., Сперанская А.А., Сесь Т.П. Саркоидоз органов дыхания // Глава 3. Гранулематозы /монография «Диффузные паренхиматозные заболевания легких» под редакцией М.М. Ильковича. – Москва: ГЕОТАР Медиа, 2021. – С. 219-296.
47. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Визель Л.А. Фиброзирующий лёгочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии. Вестник современной клинической медицины. 2024; 17(5): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16

48. Берг Е.Е., Кудрявцев И.В., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности течения и диагностики хронического саркоидоза. Трансляционная медицина. 2024; 11(1): 6-18. DOI 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18.
49. Пономарева Л.А., Панченко Л.А., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Путинцев Ю.В.Генерализованный саркоидоз и тяжелая тромбоцитопеническая пурпура: клиническое наблюдение и обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 6-10. DOI 10.47407/kr2020.1.2.00011.
50. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. Визуализация в медицине. 2022; 4(1): 16-25.
51. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren Syndrome: A mosaic of sarcoidosis phenotypes. Cureus. 2024; 16(1): e52317. doi: 10.7759/cureus.52317.
52. Mpika G.S.M., Koumeka P.P., Amro L. Multisystemic sarcoidosis revealed by a Heerfordt syndrome: case report. Pan. Afr. Med. J. 2022;42:159. doi: 10.11604/pamj.2022.42.159.34073.
53. Rasheed A.Z., Metersky M.L., Ghazal F. Mechanisms and management of cough in interstitial lung disease. Expertю Revю Respirю Med. 2023; 17(12): 1177-1190. doi: 10.1080/17476348.2023.2299751.
54. Самцов А.В., Крюков Е.В. Саркоидоз кожи как междисциплинарная проблема . Вестник Российской академии медицинских наук. 2024; 79(1): 5-14. DOI 10.15690/vramn11602.
55. Damsky W., King B. Cutaneous sarcoidosis: clinical and pathologic features, molecular pathogenesis, and treatment. Clin. Dermatol. 2024 Dec 16:S0738-081X(24)00282-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2024.12.017. Epub ahead of print.
56. Roohaninasab M., Shakoei S., Goodarzi A., Mansouri P., Nikkhah F. A Systemic sarcoidosis revealed by sarcoidal granulomatous reaction after tattooing. Iran J Public Health. 2024;53(10):2382-2384. doi: 10.18502/ijph.v53i10.16726.
57. Van Bockstal M.R., Libbrecht L., Dubail A., Berlière M., Galant C. Breast-implant Related Silicone Lymphadenopathy: Asteroid Bodies do not Always Equal Sarcoidosis! Int. J. Surg. Pathol. 2023;31(6):1099-1104. doi: 10.1177/10668969221129890.
58. Reid G., Williams M., Compton M., Silvestri G., McAvoy C. Ocular sarcoidosis prevalence and clinical features in the Northern Ireland population. Eye (Lond). 2022;36(10):1918-1923. doi: 10.1038/s41433-021-01770-0.
59. Wagle L., Timshina A., Regmi R. et al. Sarcoidosis with generalized lymphadenopathy: a clinical mimic of lymphoma. Cureus. 2025; 17(1): e78049. DOI 10.7759/cureus.78049.
60. Harper L.J., Tauquir A., Huang S., Wang X., Schupp J.C., Baughman R., Culver D.A. Comparison of organ involvement clusters in black and white american sarcoidosis patients from a prospectively collected patient registry. Respir. Med. 2024 Mar 25:107605. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107605. Epub ahead of print.
61. Галлямов Э. А., Шалыгин А. Б., Кихляров П. В., Горбачева И. В., Гадлевский Г. С., Гололобов Г. Ю., Овчинникова У. Р., Бурмистров А. И., Чичерина М. А. Лапароскопическая спленэктомия при изолированном саркоидозе селезенки. Клинический случай. *Хирургическая практика.* 2023;8(1):30— 41. https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-3.
62. Dirim A.B., Süleymanova V., Hürdoğan Ö., Oto Ö.A., Artan A.S., Öztürk S., Özlük Y., Kiliçaslan I., Yazici H. Clinicopathological features for the prediction of immunosuppressive treatment responses in sarcoidosis-related kidney involvement: a single-center retrospective study. Turk. J. Med. Sci. 2024;54(6):1252-1264. doi: 10.55730/1300-0144.5907.
63. Dvoretsky L., Sidoruk N., Krivushkin S., Stepanchenko A., Rachina S., Stolyarevich E., De Silva H.R. Acute kidney injury as the first manifestation of sarcoidosis. Keio J. Med. 2025 Jan 29. doi: 10.2302/kjm.2023-0020-CR. Epub ahead of print.
64. Karabulut Y., Öz N., Gezer H.H., Esen İ., Duruöz M.T. Perspective of sarcoidosis in terms of rheumatology: a single-center rheumatology clinic experience. Rheumatol. Int. 2022;42(12):2191-2197.

65. Terlemez R., Caliskaner Ozturk B., Kurtoglu S.S., Palamar D., Atahan E., Akgun K. Quadriceps femoris muscle ultrasound in sarcoidosis: an observational case-control study. Eur. J. Phys Rehabil Med. 2024 Mar 29. doi: 10.23736/S1973-9087.24.08232-7.
66. Джамалудинов Ю. А., Шихнебиев Д. А., Джамалудинова П. Ю., Шахназаров М. А. Саркоидоз перегородки носа. *Российская оториноларингология.* 2024;23(1):75–78. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-75-78.
67. Edriss H., Kelley J.S., Demke J., Nugent K. Sinonasal and laryngeal sarcoidosis-an uncommon presentation and management challenge // Am. J. Med. Sci. 2019; 357(2): 93-102. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.007.
68. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J., Budde R.P.J., Brabander T., Miedema J.R., Schinkel A.F.L., Michels M., Hirsch A. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. Neth. Heart J. 2025 Jan 9. doi: 10.1007/s12471-024-01925-0. Epub ahead of print.
69. Nakamura J., Sato T., Ohira H., Yoshikawa S. et al. Prevalence, incidence, and clinical features of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. Respir. Med. 2025 Jan 27:107954. doi: 10.1016/j.rmed.2025.107954. Epub ahead of print.
70. Torelli V.A., Sivalokanathan S., Silverman A., Zaidi S., Saeedullah U., Jafri K., Choi J., Katic L., Farhan S., Correa A. Role of multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: a retrospective single-center experience. J. Clin. Med. 2024 Dec 2;13(23):7335. doi: 10.3390/jcm13237335.
71. Basheer M., Waked H., Jeries H., Azrilin O., Paz D., Assy N., Naffaa M.E., Badarny S. Neurosarcoidosis: The presentation, diagnosis and treatment review of two cases. Life 2024, 14, 69. https://doi.org/10.3390/life14010069
72. Nicolosi S., Chernovsky M., Angoni D., Hughes M. et al. Gastrointestinal manifestations of sarcoidosis: a state-of-the-art, comprehensive review of the literature-practical clinical insights and many unmet needs on diagnosis and treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Aug 23;17(9):1106. doi: 10.3390/ph17091106.
73. La Rochelle J.C., Coogan C.L. Urological manifestations of sarcoidosis. J Urol. 2012;187(1):18-24. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.057.
74. Hadid V., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. J. Perinat. Med. 201;43(2):201-7. doi: 10.1515/jpm-2014-0017.
75. Nathan N., Sileo C., Calender A., Pacheco Y. et al.; French Sarcoidosis Group (GSF); Silicosis Research Group. Paediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev. 2019;29:53-59. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.003.
76. Орлова О.С., Посохов И.Н., Э. М. Османов Э.М Саркоидоз, трудности диагностики. Клинический вестник ФМБЦ им А.И. Бурназяна. 2024; 2: 61-64. DOI 10.33266/2782-6430-2024-2-61-64.
77. Zhao M., Zhou Y. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Clin. Chest Med. 2024 Mar;45(1):15-24. doi: 10.1016/j.ccm.2023.06.005.
78. Satasia M., Garg A., Weerasinghe K., Patel C., Caldararo M. Calcium chaos in sarcoidosis: A tale of severe hypercalcemia's diagnostic challenge. Cureus. 2024; 16(3): e56271. DOI 10.7759/cureus.56271
79. King A.L., Johnson E.F., Alavi A., Agrawal S.et al.. The Spectrum of cutaneous granulomatous inflammation and detection of rubella virus in skin biopsies of patients with common variable immune deficiency. J. Cutan. Pathol. 2024 Nov 26. doi: 10.1111/cup.14761. Epub ahead of print
80. van Stigt A.C., von der Thüsen J.H., Mustafa D.A.M., van den Bosch T.P.P. et al. Granulomas in common variable immunodeficiency display different histopathological features compared to other granulomatous diseases. J. Clin. Immunol. 2024;45(1):22. doi: 10.1007/s10875-024-01817-3.
81. Bailey G.L., Wells A.U., Desai S.R. Imaging of pulmonary sarcoidosis-a review. J. Clin. Med. 2024;13(3):822. doi: 10.3390/jcm13030822.

82. Desai S.R., Sivarasan N., Johannson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. The Lancet Respiratory Medicine. 2024 May;12(5):409-418. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9
83. Визель А.А., Визель И.Ю. Редкие формы саркоидоза с полостными образованиями. В кн.: Неинфекционные заболевания легких, сопровождающиеся образованием полостей: Монография / Под ред. Белевского А.С. (Серия Российского респираторного общества). — М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2024. 144 с., ил., табл. — С. 90-10.
84. Régis C., Benali K., Rouzet F. FDG PET/CT Imaging of Sarcoidosis. Semin. Nucl. Med. 2023; 53(2):258-272. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.004.
85. Starshinova A., Dovgalyk I., Malkova A., Zinchenko Y., Pavlova M., Belyaeva E., Basantsova N., Nazarenko M., Kudlay D., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). Int. J. Mycobacteriol. 2020;9(4):335-346. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_131_20.
86. Yao Q., Ji Q., Zhou Y. Pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. J. Clin. Med. 2023;12(21):6701. doi: 10.3390/jcm12216701.
87. Куклина Г.М., Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром у больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):77-82. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-77-82.
88. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний лёгких неопухолевой природы. Русский медицинский журнал. 2001; 21: 918-922.
89. Kwon S., Judson M.A. Clinical pharmacology in sarcoidosis: how to use and monitor sarcoidosis medications. J. Clin. Med. 2024;13(5):1250. doi: 10.3390/jcm13051250.
90. Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. Eur. Respir. Rev. 2020; 29(155): 190145. doi: 10.1183/16000617.0145-2019.
91. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: evaluation and treatment. Am. Fam. Physician. 2024;109(1):19-29.
92. Diallo B.D., Diot B., Flament T., Plantier L., Diot P., Sow O.Y., Marchand-Adam S. The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: A case report. Rev. Pneumol. Clin. 2018; 74(1): 48-51. doi: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014.
93. Визель А. А., Калвер Д. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р, Бакунина Е. А. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. Туберкулёз и болезни лёгких. 2020; 98(10): 33-40. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40.
94. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644
95. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19(5): 545-561.
96. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y., Maemura K., Makita K., Takeshima H., Hirasawa Y., Yamaguchi Y., Hosoki K., Suzuki M., Kono C., Terada J., Tatsumi K. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. Intern. Med. 2013; 52(24): 2727-2732.
97. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 213–218. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218.

98. Гармаш Ю.Ю., Солдатская Л.В., Еникеева Э.Г. др. Варианты кожных поражений при саркоидозе легких и их прогностическое значение. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 84(10.): 51-57.
99. Vermeer B., Veltkamp M., Raasing L.R.M., Wind A.E., Vorselaars A.D.M. Hydroxychloroquine monotherapy in sarcoidosis: Indications, efficacy, and side effects. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2024;41(3):e2024039. doi: 10.36141/svdld.v41i3.15445.
100. Liu M.M., Liu J.Z., Zhao C.Q., Guo P., Wang Z., Wu H., Yu W., Liu R., Hai C.X., Zhang X.D. Protective effects of pentoxifylline against chlorine-induced acute lung injury in rats. BMC Pharmacol. Toxicol. 2023; 24(1): 12. doi: 10.1186/s40360-023-00645-2.
101. Crommelin H.A., Vorselaars A.D., van Moorsel C.H., Korenromp I.H., Deneer V.H., Grutters J.C. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. Immunotherapy. 2014;6(10):1127-1143. doi: 10.2217/imt.14.65.
102. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция фактора некроза опухоли-α мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза. *Пульмонология.* 2013;, 3: 89-92.
103. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе. Пульмонология. 2005; 1; 24-28.
104. Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D., Hon S.M. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Ann. Am. Thorac. Soc. 2022;19(6):1040-1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
105. Markel A., Habashe N., Aviv A., Monich O., Elmalah I., Marei N., Tovbin D. Plasmapheresis in a patient with sarcoidosis who developed multiple myeloma and massive free kappa light chains nephropathy // Isr. Med. Assoc. J. 2018; 5(20): 324-326.
106. Куклина Г.М., Романов В.В. Клинический пример лечения больного саркоидозом с применением альтернативных методов. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(4): 23-25
107. Halloran K., Vos R., Snell G., Greenland J.R. The lung transplant endobronchial biopsy: A forgotten specimen comes of age. J. Heart Lung Transplant. 2025; 44(2): 293-297. doi: 10.1016/j.healun.2024.10.019.
108. Gonçalves A., Simas D., Gomes P., Leal C., Atalaia-Martins C., Vasconcelos H. Navigating challenges in a case of unusual hepatic and pulmonar sarcoidosis: a comprehensive clinical journey. GE Port. J. Gastroenterol. 2024;32(1):61-66. doi: 10.1159/000539226.
109. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Baranova O.P. Use of therapeutic fasting in the treatment of pulmonary sarcoidosis // Preventiv and clinical medicine in chanding Europe. The 3rd High Tatras Internat. Health Symposium, 1994. P. 312-319.
110. Илькович М.М. Новикова Л.Н. Баранова О.П. Разгрузочно-диетическая терапия в комплексном лечении саркоидоза легких // Тер. архив. 1996; 68(3): 83-86.
111. Alsina-Restoy X., Torres-Castro R., Caballería E., Gimeno-Santos E. et al. Pulmonary rehabilitation in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. Respir. Med. 2023;219:107432. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107432.
112. McDonnell M. J. et al. Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis //Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. – 2016. – Т. 33. – №. 4. – С. 331-340.
113. Peroś-Golubicić T. C-reactive protein in sarcoidosis //Acta Medica Iugoslavica. – 1991. – Т. 45. – №. 2. – С. 169-174.
114. Mirsaeidi M. et al. The association between ESR and CRP and systemic hypertension in sarcoidosis //International journal of hypertension. – 2016. – Т. 2016. – №. 1. – С. 2402515.
115. Николаев А.В. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулёзом и саркоидозом лёгких. Вестник Новгородского государственного университета. 2019; 3(115): 36-41.
116. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children //Acta paediatrica. – 2004. – Т. 93. – №. 1. – С. 30-36.
117. Kempisty A., Białas-Chromiec B., Borkowska D., Kuś J. Interferon gamma release assays based on M. tuberculosis-specific antigens in sarcoidosis patients. PneumonolAlergol Pol. 2015; 83(2): 126-34. doi: 10.5603/PiAP.2015.0020.

118. Gupta D. et al. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection //Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. – 2011. – T. 28. – №. 2. – C. 95-101
119. Dagli E. an unusual case of childhood sarcoidosis. Arch Argent Pediatr 2013;111(5):e113-e116
120. Bekerman C., Szidon J. P., Pinsky S. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of sarcoidosis //Seminars in roentgenology. – WB Saunders, 1985. – T. 20. – №. 4. – C. 400-409
121. NOSALA. etal. Angiotensin-I-converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis //Annals of internal medicine. – 1979. – T. 90. – №. 3. – C. 328-331.
122. Baughman R. P., Shipley R., Eisentrout C. E. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis //Lung. – 1987. – T. 165. – №. 1. – C. 371-377.
123. Abe S. et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis //Chest. – 1984. – T. 85. – №. 5. – C. 650-655.
124. Okayama K. et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis //Chest. – 1995. – T. 107. – №. 2. – C. 330-334.
125. van der Velde N. et al. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre //Netherlands Heart Journal. – 2025. – T. 33. – №. 2. – C. 55-64.
126. Manchanda A, Patel S, Jiang JJ, Babu AR. Thyroid: an unusual hideout for sarcoidosis. EndocrPract. 2013 Mar-Apr;19(2):e40-3. doi: 10.4158/EP12131.CR. PMID: 23337134
127. Siavelis HA, Herrmann ME, Aranha GV, Garcia G, Eubanks T, Reyes CV. Sarcoidosis and the pancreas. Surgery. 1999 Apr;125(4):456-61. PMID: 10216537.
128. Buxbaum J, Papademetriou M, Klipfel N, Selby R, Fong TL, Sharma O. Biliary sarcoidosis: early diagnosis minimizes the need for surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Mar 1;187(5):556-9. doi: 10.1164/ajrccm.187.5.556. PMID: 23457369.
129. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of Explanted Lungs From Patients With a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. Chest. 2016 Feb;149(2):499-507. doi: 10.1378/chest.15-0615. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26158549.
130. Khan T, Selvakumar D, Trivedi S, Rao K, Harapoz M, Thiagalingam A, Denniss AR, Varikatt W. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. Pathology. 2017 Dec;49(7):750-756. doi: 10.1016/j.pathol.2017.08.004. Epub 2017 Oct 8. PMID: 29021100.
131. Verleden SE, Vanstapel A, De Sadeleer L, Dubbeldam A, Goos T, Gyselinck I, Geudens V, Kaes J, Van Raemdonck DE, Ceulemans LJ, Yserbyt J, Vos R, Vanaudenaerde B, Weynand B, Verschakelen J, Wuyts WA. Distinct Airway Involvement in Subtypes of End-Stage Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. Chest. 2021 Aug;160(2):562-571. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.003. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33440183
132. Demir OF, Onal O. Is mediastinoscopy an effective diagnostic method in mediastinal area evaluation in pediatric patients? Asian J Surg. 2020 Jun;43(6):690-695. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.09.012. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668417
133. El Sayed F., Torbey G., Youssef H., Chababi M. Childhood sarcoidosis: diagnostic issues. Dermatol. Online J. 2013; 19(10): 20037.
134. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D., Azouzi O., Courville P., Le Roux P. Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems // Arch Pediatr. 2012 Jul;19(7):707-10. doi: 10.1016/j.arcped.2012.04.024.
135. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // Пульмонология. 2005. № 1. 24-28.
136. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // Пульмонология. 2005; 1: 24-28.
137. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H., Gilbert-McClain L.I., Stylianou M., Joo J., Moss J., Manganiello V.C. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. DiffuseLungDis. 2009; 26(2): 121-131.
138. Refiskaya N.V., Stepanenko T.A., Jablonskiy P.K., Baranova O.P. The use of tumor necrosis factor alpha inhibitor pentoxifylline in the treatment of patients with I and II stages of pulmonary sarcoidosis // Europ.Resp.J. 2006. Vol. 28. Supplement 50. Ref. E3134.
139. Brie D., Sahebkar A., Penson P.E., Dinca M., Ursoniu S., Serban M.C., Zanchetti A., Howard G., Ahmed A., Aronow W.S., Muntner P., Lip G.Y., Wong N.D., Rysz J., Banach M; Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Hypertens. 2016; 34(12): 2318-2329.
140. Baughman R., Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // http://www.sarcoidosisprotocol.org 06.02.2014
141. Gedalia A. et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience //Clinical rheumatology. – 2016. – T. 35. – №. 7. – C. 1879-1884.
142. Gedalia A. et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis //The Journal of pediatrics. – 1997. – T. 130. – №. 1. – C. 25-29.

143. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования) // Клин. мед. 2015; 93(1): 41-46.
144. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19(5): 545-561.
145. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D., Azouzi O., Courville P., Le Roux P. Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems // Arch Pediatr. 2012 Jul;19(7):707-10. doi: 10.1016/j.arcped.2012.04.024
146. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Jul;11(7):677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706.
147. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? // Curr. Opin. Pulm. Med. 2014; 20(5): 479-487.
148. Ballul T., Borie R., Crestani B., Daugas E., Descamps V., Dieude P., Dossier A., Extramiana F., van Gysel D., Papo T., Sacre K. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs // Int. J. Cardiol. 2019; 276: 208-211. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.131
149. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999; 16:87-92.
150. Beegle S. H. et al. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review //Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Т. 7. – С. 325.
151. Baughman R. P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 6.
152. Baughman R. P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 6.
153. https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/FSR-Physicians-Protocol1.pdf
154. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment //The American journal of the medical sciences. – 2008. – Т. 335. – №. 1. – С. 26-33
155. Akashi H. et al. Outcome of patients with cardiac sarcoidosis undergoing cardiac transplantation—single-center retrospective analysis //Journal of cardiology. – 2012. – Т. 60. – №. 5. – С. 407-410.
156. Le Pavec J. et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 2.
157. McGoldrick M. T. et al. Long-term survival after heart transplantation for cardiac sarcoidosis //Journal of Cardiac Surgery. – 2021. – Т. 36. – №. 11. – С. 4247-4255.
158. Бородина Г. Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности //Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – №. 1
159. Jerusalem G. et al. Whole-body positron emission tomography using18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 1999. – Т. 94. – №. 2. – С. 429-433.
160. Ozer O. et al. Sarcoidosis mimicking lymphoma on positron emission tomography-computed tomography in two patients treated for lymphoma: two case reports //Journal of medical case reports. – 2009. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-4.
161. Birnie D. et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT) //American heart journal. – 2020. – Т. 220. – С. 246-252.
162. Ning N. et al. Serial cardiac FDG-PET for the diagnosis and therapeutic guidance of patients with cardiac sarcoidosis //Journal of cardiac failure. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 307-311.
163. Soriano F. G. et al. Neurosarcoidosis: therapeutic success with methotrexate //Postgraduate medical journal. – 1990. – Т. 66. – №. 772. – С. 142-143.
164. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment //The American journal of the medical sciences. – 2008. – Т. 335. – №. 1. – С. 26-33.
165. Визель А. А., Визель И. Ю. Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики //Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 54-58.
166. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом// Пробл.туб. 2001; 3: 45–49

167. Meyer K. C. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis //Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases. – 2019. – Т. 36. – №. 2. – С. 92.
168. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Бронхообструктивные нарушения при саркоидозе: в поисках причин. *Респираторная медицина.* 2025;1(2):60-65. Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR. Broncho-obstructive disorders in sarcoidosis: in search of causes. *Journal of Respiratory Medicine.* 2025;1(2):60-65. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/respmed2025102160
169. Faverio P. et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights //BMC pulmonary medicine. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 70.
170. Патент № 2530623 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ оценки эффективности лечения саркоидоза органов дыхания I-II стадии у мужчин : № 2013120568/15 : заявл. 06.05.2013 : опубл. 10.10.2014 / М. В. Листопадова, А. Ю. Кузьменков, А. А. Пунин, Г. Н. Федоров ; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Смоленская государственная медицинская академия" министерства здравоохранения Российской Федерации.
171. Nasretdinova G.R., Vizel A.A., Gouryleva M.E., Amirov N.B. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis. Europ.Resp.J. 2002; 20(Supplement 38): Ref. 2749. P. 433s.
172. Popova E.N., Bolevich S.B., Fomin V.V., Lebedeva M.V., Kogan E.A. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite) // Europ.Resp.J. 2006; 28(Supplement 50). Ref. P2491.
173. 173. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T, Baldwin M, Mueller H, Rohr KB, Flaherty KR; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2024 Feb 1;63(2):2300752. doi: 10.1183/13993003.00752-2023.
174. 174. Singh P, Thampi G, Gupta K, Gangte N, Pattnaik B, Agrawal A, Kukreti R. Clinical efficacy and safety evaluation of drug therapies for the treatment of progressive fibrotic-interstitial lung diseases (PF-ILDs): a network meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Clin Immunol. 2025;21(8):1135-1170. doi: 10.1080/1744666X.2025.2543473. 175. Hamzeh N, Li L, Barkes B, Huang J, Canono B, Gillespie M, Maier L, Day B. The effect of an oral anti-oxidant, N-Acetyl-cysteine, on inflammatory and oxidative markers in pulmonary sarcoidosis. Respir Med. 2016 Mar;112:106-11. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.011.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Чучалин Александр Григорьевич	Зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Председатель Правления Российского Респираторного общества, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Зав. кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Профессор кафедры пульмонологии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н.
Баранова Ольга Петровна	Старший научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.
Белевский Андрей Станиславович	Заведующий кафедрой пульмонологии ФДПО ИНОПР РНИМУ им Н.И.Пирогова, главный пульмонолог ДЗ г.Москва, профессор, д.м.н.
Борисов Сергей Евгеньевич	Заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор, д.м.н.
Васильева Ирина Анатольевна	Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, зав. кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, профессор, д.м.н.
Визель Александр Андреевич	Зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Визель Ирина Юрьевна	Доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник ФГБНУ «ЦНИИТ», д.м.н., доцент, профессор РАЕ.
Васильев Игорь Владимирович	Руководитель научно-исследовательской лаборатории интервенционной пульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, к.м.н
Гармаш Юлия Юрьевна	Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ "Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы", доцент кафедры фтизиатрии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО "РМАПО " Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.
Геппе Наталья Анатольевна	Зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель совета ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор, д.м.н.
Зайцев Андрей Алексеевич	Главный пульмонолог ФГКУ "ГВКГ имени Н.Н. Бурденко", главный пульмонолог Министерства Обороны РФ, профессор, д.м.н.
Зинченко Юлия Сергеевна	Руководитель научно-исследовательской лаборатории хронических неспецифических заболеваний лёгких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, к.м.н.
Костинов Михаил Петрович	главный научный сотрудник, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
Кравченко Наталья Юрьевна	Заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-

	иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
Илькович Михаил Михайлович	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, профессор, д.м.н.
Ловачёва Ольга Викторовна	Главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Макарьянц Наталья Николаевна	Руководитель отделения пульмонологии ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессор, зав.курсом пульмонологии кафедры терапии ГБУЗ МОНИКИ им М. Ф. Владимирского, ГВС пульмонолог МЗ МО, д.м.н
Малахов Александр Борисович	Главный внештатный детский специалист пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель правления ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор, д.м.н.
Малявин Андрей Георгиевич	Главный пульмонолог Центрального федерального округа, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Петров Дмитрий Владимирович	Врач-пульмонолог БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1 им. Кабанова».
Попова Елена Николаевна	Профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, д.м.н.
Романов Владимир Викторович	Заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.
Сивокозов Илья Владимирович	Заведующий отделением эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», к.м.н.

Соловьева Ирина Павловна	Заведующая лабораторией патологической анатомии Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М.Сеченова, профессор, д.м.н.ё
Старшинова Анна Андреевна	Начальник управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» Минздрава России, д.м.н.
Степанян Игорь Эмильевич	Советник директора по лечебной и издательской деятельности ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Терпигорев Станислав Анатольевич	Заведующий кафедрой внутренних болезней института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», д.м.н.
Тинькова Валентина Вячеславовна	Зам. главного врача по медицинской части ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доцент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» , к.м.н.
Трофименко Ирина Николаевна	Заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской ГМАПО, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д. м. н., , доцент
Тюрин Игорь Евгеньевич	Заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
Французевич Лайне Яновна	Врач-пульмонолог ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой, МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, ассистент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ассистент кафедры внутренних болезней МГУ имени М.В. Ломоносова
Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.

Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Шмелёв Евгений Иванович	Руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Шмелёва Наталья Михайловна	Окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, к.м.н.
Эсаулова Наталья Александровна	Доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, к.м.н.
Яблонский Пётр Казимирович	Директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии СПбГУ. Главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России. Профессор, д.м.н.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов разработчиков клинических рекомендаций отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач общей практики (семейный врач);
2. врач-пульмонолог;
3. врач-терапевт;
4. врач-терапевт участковый;
5. врач-фтизиатр
6. врач-рентгенолог
7. врач-педиатр

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года,а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru.

Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. N 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001г. N 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003г, приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.2003г. «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.1995 г. № 324 и от 02.02.1998 г. № 33» в Российской Федерации — упразднена VIII группа диспансерного учёта пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных учреждения.

Ведение пациентов с саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики/участковыми педиатрами при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей, в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности пациентов с саркоидозом.

Критериями определения III группы инвалидности служат:

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;
- дыхательная недостаточность I и II степени, если в работе этих пациентов по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;
- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

Критерии определения II группы инвалидности:

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование лёгочного сердца;
- дыхательная недостаточность II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы плохо поддающаяся эффективному лечению;
- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

Критерии определения I группы инвалидности:

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- лёгочное сердце в фазе декомпенсации;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек не поддающаяся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с кортикостероидной зависимостью.

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении пациентов для проведения медико-социальной экспертизы.

Саркоидоз и воинский учёт

Согласно Постановлению Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе (ред. от17.04.2024) ", приложения № 1, раздела II «Расписание болезней», графы 10, статьи расписания болезней № 51 граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, а также военнослужащие, проходящие военную службу по призыву в случае установления диагноза саркоидоза III - IV стадии, а также в случае генерализованной формы саркоидоза – категория годности Д - не годен к военной службе. В случае саркоидоза I и II стадии, подтвержденного результатами гистологического исследования (при отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных) у лиц, призываемых на военную службу, военнослужащих по призыву – категория годности В - ограниченно годен к военной службе (призыву не подлежат).

Методология проведения спирометрии

Спирометрия без применения бронхолитика (селективного бета2-адреномимиетика или антихолинергического средства для ингаляционного введения) показана на каждом визите пациента к врачу при внутригрудной локализации саркоидоза. Спирометрия с бронходилатационным тестом показана на этапе первичной диагностики у пациентов с отношением $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70% и/или $ОФВ_1$ менее 80% от должного. Спирометрия проводится пациентов в возрасте 4 лет и старше. Спирометр должен иметь протокол калибровки.

При проведении спирометрического исследования рекомендуется выполнять не менее трех технически правильных дыхательных маневров форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до получения воспроизводимых результатов: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по $ОФВ_1$ не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большее количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению $ОФВ_1$ или ФЖЕЛ. При падении показателей более чем на 20% от исходной величины, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток. Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

Бронходилатационный тест проводится с КДБА (сальбутамолом**) в разовой дозе 400 мкг через ДАИ со спейсером (для детей доза 200 мкг). Повторное спирометрическое исследование следует проводить через 15–30 мин после ингаляции β_2-агониста.

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по $ОФВ_1$ составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

$$КБД = \frac{ОФВ_{1\ после}\ (мл) - ОФВ_{1\ исх}\ (мл)}{ОФВ_{1\ исх}\ (мл)} \times 100\%$$

$$Абсолютный\ прирост\ (мл) = ОФВ_{1\ после}(мл) - ОФВ_{1\ исх}(мл),$$

где $ОФВ_{1исх}$ - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, $ОФВ_{1\ после}$ - значение показателя после ингаляции бронходилататора.

При оценке бронходилатационного теста рекомендуется учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардию, аритмию, повышение артериального давления), а также появление таких симптомов, как возбуждение или тремор.

Показания к длительной оксигенотерапии

Показания	**PaO_2 (мм рт.ст.)**	**SaO_2 (%)**	**Особые условия**
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht >55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне O_2

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ

Где: СГКС – кортикостероиды системного действия, МТТ – #метотрексат**, АЗА – #азатиоприн**, ЛЕФ – #лефлуномид**, ГХХ – #гидроксихлорохин**, вит.Е — витамин Е, пентоксифиллин — пентоксифиллин**Инфликсимаб/адалимумаб — Инфликсимаб** или адалимумаб**

Приложение В. Информация для пациента

Саркоидоз — может протекать остро и хронически. Причины его возникновения неизвестны. Саркоидоз не является опухолевым заболеванием и не является вариантом туберкулёза, поэтому лечением занимаются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи или специалисты, занимающиеся поражением отдельных органов (неврологи, кардиологи, дерматологи). Болезнь не заразна и не опасна для окружающих. Пациента не могут законодательно принудить к госпитализации и лечению (как это происходит при туберкулёзе), но сотрудничество с врачами и лечение — в интересах пациента, поскольку не леченный прогрессирующий саркоидоз приводит к дыхательной недостаточности, параличам и парезам, слепоте, остановке сердца, обезображивающим изменениям кожи.

Диагноз саркоидоз ставится на основании комплексного обследования. Для подтверждения диагноза часто требуется исследование образца поражённой ткани — биопсия (в ряде стран — биопсия двух органов). Это избавит от так называемой «пробной терапии», которая иногда проводится в противотуберкулёзных учреждениях. Любая инвазивная (хирургическая) процедура может быть проведена только с Вашего согласия.

При бессимптомном и не прогрессирующем саркоидозе понадобится только регулярное наблюдение у врача, часто без лечения. Важно регулярно (не реже 1 раза в 3 месяца) обследоваться и посещать своего врача.

Если болезнь прогрессирует, то прежде всего будут назначены гормональные препараты, такие, как преднизолон. В это время надо ограничить в пище углеводы, следить за артериальным давлением, сахаром крови, состоянием зрения, плотностью костей. В большинстве случаев лечение саркоидоза проводится амбулаторно, за исключением (не более 10%) тяжёлого течения и прогрессирования.

Саркоидоз в большинстве случаев не является противопоказанием к беременности и деторождению, но лечение саркоидоза может неблагоприятно влиять на организм матери и быть опасным для плода.

Человек, болеющий саркоидозом, должен сохранять физическую активность, совершать пешие прогулки, заниматься упражнениями с лёгкими гантелями, насколько это позволяет состояние.

Не рекомендуется загорать, получать препараты, повышающие уровень интерферонов крови, физиотерапевтические воздействия на зоны поражения, грязелечение. Ограничение кальция в диете показано пациентам с наличием высокого уровня кальция в крови и/или моче.

При терминальных стадиях саркоидоза (встречается редко) понадобится низкопоточная оксигенация крови на дому, неинвазивная вентиляция лёгких, при наличии показаний — пересадка лёгких.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC

- Название на русском языке: **модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки**
- Оригинальное название: **mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)**
- Источник (публикация с валидацией):
  - *Nena Milačić, Bojan Milačić, Olivera Dunjic et al.* Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. Acta Medica Medianae 2015, Vol.54(1)
- Тип (подчеркнуть):
  - шкала оценки
  - индекс
  - вопросник
  - другое (уточнить)
- Назначение: оценка степени выраженности одышки, которую испытывает пациент
- Содержание (шаблон):

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Приложение Г2. Оценка по шкале оценки усталости (Fatigue Assessment Scale (**FAS**) [125]

- Название на русском языке: **шкале оценки усталости**
- Оригинальное название: **Fatigue Assessment Scale (FAS)**
- Источник (публикация с валидацией):
  - *De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). Br J Health Psychol. 2004 Sep;9(Pt 3):279-91. doi: 10.1348/1359107041557048. PMID: 15296678.*
- Тип (подчеркнуть):
  - шкала оценки
  - индекс
  - вопросник
  - другое (уточнить)
- Назначение: оценка степени усталости, которую испытывает пациент
- Содержание (шаблон):

Вопросы	**Никогда**	**Иногда**	**Регулярно**	**Часто**	**Всегда**
1. Меня беспокоит усталость	1	2	3	4	5
2. Я устаю очень быстро	1	2	3	4	5
3. Я не могу сделать многое в течение дня	1	2	3	4	5
4. У меня достаточно энергии для повседневной жизни	1	2	3	4	5
5. Физически я чувствую себя изнурённым	1	2	3	4	5
6. У меня есть проблемы с тем, чтобы что-то начать делать	1	2	3	4	5
7. У меня проблемы с ясностью мышления	1	2	3	4	5
8. У меня нет никакого желания делать что-нибудь	1	2	3	4	5
9. Я чувствую себя умственно истощённым	1	2	3	4	5
10. Когда я что-то делаю, я могу достаточно хорошо сконцентрироваться	1	2	3	4	5

Ключ (Интерпретация)

• Показатели FAS 10 - 21: отсутствие усталости (нормальный)

• Показатели FAS 22 - 50: существенная усталость

усталость: баллы 22-34; чрезмерная утомляемость: баллы ≥ 35

Пояснения

1 = Никогда, 2 = Иногда (примерно раз в месяц или реже), 3 = Регулярно (примерно несколько раз в месяц), 4 – Часто (примерно еженедельно) и 5 = Всегда (примерно каждый день).

Утверждено:
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Президент АТОР, академик РАН

Г.П. Котельников

Клинические рекомендации

Закрытые повреждения мягких тканей конечностей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	S40.0, S46.1, S46.2, S46.7, S46.8, S46.9, S50.0, S56.7, S56.8, S60.0, S60.1, S60.2, S66.6, S66.7, S66.8, S66.9, S70.0, S70.1, S73.1, S76.1, S76.3, S76.4, S76.7, S79.7, S79.8, S80.0, S80.1, S80.7, S80.8, S80.9, S86.0, S86.1, S86.2, S86.3, S86.7, S86.8, S86.9, S90.0, S90.1, S90.2, S90.3, S93.2, S93.4, S93.6, S96.1, S96.7, S96.9, T06.4, T11.5, T13.5, T14.6, T93.3, T93.5
Возрастная группа:	Взрослые, дети
Год утверждения:	**2025**
• Разработчик клинической рекомендации:	Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 4
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 4
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 4
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 5
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 6
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 11
2.1. Жалобы и анамнез 11
2.2. Физикальное обследование 12
2.3. Лабораторные диагностические исследования 12
2.4. Инструментальные диагностические исследования 12
2.5. Иные диагностические исследования 14
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 14
3.1. Консервативное лечение 14
3.2. Оперативное лечение 19
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 25
6. Организация оказания медицинской помощи 25
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 26
Критерии оценки качества медицинской помощи 26
Список литературы 27

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....34
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 35
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....38
Приложение А3.1. Обзор классификаций повреждений мышц....38
Приложение А3.2 Режим дозирования обезболивающих препаратов для детей (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению)....39
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 41
Приложение В. Информация для пациента 42
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....43

Список сокращений

АО/ОТА – АО (arbeitsgemeinschaft fur osteosynthesefragen) – рабочая группа по изучению вопросов остеосинтеза, ОТА – (American Orthopaedic Trauma Association) Американская ассоциация травматологов-ортопедов.

ГКС – кортикостероиды системного действия (АТХ: Н02)

ЛФК – лечебная физическая культура

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты из группы М01А Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

УЗИ – ультразвуковое исследование

Термины и определения

Закрытые повреждения мягких тканей конечностей – группа заболеваний, относящихся к травматологии, представленных ушибами, растяжениями, разрывами подкожно расположенных соединительнотканных структур и мышц. Определение не включает в себя повреждения кожного покрова, костей и внутрисуставных структур.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ушиб – закрытое повреждение тканей или органов без видимых анатомических нарушений, возникающее в результате механической травмы.

Растяжение – превышение предела эластичности связок, сухожилий и мышц, но с сохранением их анатомической непрерывности.

Разрыв – нарушение анатомической целостности мягких тканей.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

При ушибе наиболее типичные изменения наблюдаются со стороны мелких кровеносных и лимфатических сосудов. Происходит повреждение сосудов с кровоизлиянием в ткани. Кровоизлияния при ушибе могут быть различной величины: от точечных до больших скоплений крови в виде межтканевой полости-гематомы. Величина гематомы зависит от калибра поврежденного сосуда и эластичности тканей, в которые изливается кровь.

Характер и степень повреждения тканей при ушибе зависят от вида повреждающего агента, силы, с которой наносится травма, и площади поврежденной поверхности.

При закрытых повреждениях крупных нервов, сдавлении нервов и их окончаний гематомой боли бывают наиболее сильными. При травме сегментов конечностей, имеющих малоподатливые плотные фасции, боли могут значительно усиливаться, вплоть до нестерпимых при нарастании травматического отека. Наличие гематомы устанавливают по флюктуации.

При тяжелых ушибах может наблюдаться отслойка кожи от подлежащих тканей, в которых скапливаются кровь и лимфа. Гематомы с отслойкой кожи могут приводить к некрозу тканей и представляют опасность инфицирования. При этом нужно учитывать возможность развития межмышечных гематом сегментов конечностей. Так, увеличение окружности сегмента бедра на 1 см соответствует межмышечной гематоме объемом до 500 мл крови.

Нарастающие межмышечные гематомы опасны из-за возможности вторичного сдавления нервов и кровеносных сосудов. Наиболее демонстративно в этом отношении развитие ишемической контрактуры Фолькмана при повреждениях предплечья.

Припухлость при ушибе обусловлена пропитыванием мягких тканей излившейся кровью и лимфой или травматическим отеком. Величина припухлости зависит от наличия на месте повреждения рыхлой подкожной клетчатки. О динамике процесса можно судить по измерению окружности симметричного сегмента конечности.

При резком и внезапном сильном движении, превышающем пределы эластичности связок, сухожилий и мышц, но с сохранением их анатомической целостности, наступает растяжение (distorsio), а при переходе барьера эластичности с нарушением анатомической целостности тканей происходит разрыв (ruptura).

Закрытые повреждения мышц наступают в результате прямого механизма травмы либо являются следствием резкого мышечного напряжения. Разрыв происходит в области брюшка мышцы или, чаще, в зоне сухожильно-мышечного перехода, чему способствуют дегенеративные изменения в мышечной ткани у лиц старше 30 лет.

На верхней конечности чаще всего повреждаются двуглавая, надостная, трехглавая мышцы плеча и мышцы предплечья, на нижней конечности — икроножная, четырехглавая мышцы и приводящие мышцы бедер. Однако в практике известны повреждения самых разнообразных мышц: большой грудной, подлопаточной, дельтовидной, длинной подошвенной и др. Клинические проявления зависят от тяжести повреждения.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пациенты с травмами мягких тканей обычно обращаются в учреждения амбулаторной помощи и отделения неотложной помощи больниц. По данным статистики

отделений неотложной помощи доля пациентов с такими травмами составляет 3,8%-7,1% от всех обращений [70, 71] и наиболее частой причиной травм являются занятия спортом. По данным Национального совета по спорту Великобритании число травм мягких тканей при занятиях спортом среди лиц в возрасте от 16 до 45 лет составляет 9,8 млн. в год [72], из них57% пострадавших обращаются за медицинской помощью. По данным тайваньского исследования ушибы без повреждения кожных покровов составляют около 28% от всех травм, с которыми пациенты обращаются в отделения неотложной помощи, а растяжения связок, сухожилий и мышц – около 4% [73]. Другой частой причиной травм мягких тканей является профессиональная физическая нагрузка. Так, среди моряков и портовых рабочих такие травмы возникают с частотой 4,6 на 100 человеко-месяцев [74].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

S40.0 Ушиб плечевого пояса и плеча

S46.1 Травма мышцы и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы

S46.2 Травма мышцы и сухожилия других частей двуглавой мышцы

S46.7 Травма нескольких мышц и сухожилий на уровне плечевого пояса и плеча

S46.8 Травма других мышц и сухожилий на уровне плечевого пояса и плеча

S46.9 Травма неуточненных мышц и сухожилий на уровне плечевого пояса и плеча

S50.0 Ушиб локтя

S56.7 Травма нескольких мышц и сухожилий на уровне предплечья

S56.8 Травма других и неуточненных мышц и сухожилий на уровне предплечья

S60.0 Ушиб пальца(ев) кисти без повреждения ногтевой пластинки

S60.1 Ушиб пальца(ев) кисти с повреждением ногтевой пластинки

S60.2 Ушиб других частей запястья и кисти

S66.6 Травма нескольких мышц-сгибателей и сухожилий на уровне запястья и кисти

S66.7 Травма нескольких мышц-разгибателей и сухожилий на уровне запястья и кисти

S66.8 Травма других мышц и сухожилий на уровне запястья и кисти

S66.9 Травма неуточненных мышц и сухожилий на уровне запястья и кисти

S70.0 Ушиб области тазобедренного сустава

S70.1 Ушиб бедра

S73.1 Растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата тазобедренного сустава

S76.1 Травма четырехглавой мышцы и ее сухожилия

S76.3 Травма мышцы и сухожилия из задней группы мышц на уровне бедра

S76.4 Травма других и неуточненных мышц и сухожилий на уровне бедра

S76.7 Травма нескольких мышц и сухожилий на уровне тазобедренного сустава и бедра

S79.7 Множественные травмы области тазобедренного сустава и бедра

S79.8 Другие уточненные травмы области тазобедренного сустава и бедра

S80.0 Ушиб коленного сустава

S80.1 Ушиб другой и неуточненной части голени

S80.7 Множественные поверхностные травмы голени

S80.8 Другие поверхностные травмы голени

S80.9 Поверхностная травма голени неуточненная

S86.0 Травма пяточного [ахиллова] сухожилия

S86.1 Травма другой(их) мышцы(мышц) и сухожилия(ий) задней мышечной группы на уровне голени

S86.2 Травма мышцы(мышц) и сухожилия(ий) передней мышечной группы на уровне голени

S86.3 Травма мышцы(мышц) и сухожилия(ий) малоберцовой мышечной группы на уровне голени

S86.7 Травма нескольких мышц и сухожилий на уровне голени

S86.8 Травма других мышц и сухожилий на уровне голени

S86.9 Травма неуточненных мышц и сухожилий на уровне голени

S90.0 Ушиб голеностопного сустава

S90.1 Ушиб пальца(ев) стопы без повреждения ногтевой пластинки

S90.2 Ушиб пальца(ев) стопы с повреждением ногтевой пластинки

S90.3 Ушиб другой и неуточненной части стопы

S93.2Разрыв связок на уровне голеностопного сустава и стопы

S93.4 Растяжение и перенапряжение связок голеностопного сустава

S93.6 Растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата других и неуточненных суставов стопы

S96.1 Травма длинного разгибателя пальца и его сухожилия на уровне голеностопного сустава и стопы

S96.7 Травма нескольких мышц и сухожилий на уровне голеностопного сустава и стопы

S96.9 Травма неуточненных мышц и сухожилий на уровне голеностопного сустава и стопы

T06.4 Травмы мышц и сухожилий с вовлечением нескольких областей тела

T11.5 Травма неуточненных мышц и сухожилия верхней конечности на неуточненном уровне

T13.5 Травма неуточненных мышц и сухожилия нижней конечности на неуточненном уровне

T14.6 Травма мышц и сухожилий неуточненной области тела

T93.3 Последствия вывиха, растяжения и деформации нижней конечности

T93.5 Последствия травмы мышцы и сухожилия нижней конечности

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация ушибов мягких тканей Bruiseharm score [43, 60] включает 5 степеней тяжести ушибов:

1. незначительные
2. лёгкой степени тяжести
3. средней степени тяжести
4. тяжёлой степени тяжести
5. крайне тяжёлой степени тяжести

Классификация ушибов по локализации носит описательный характер, формулировка диагноза имеет вид: ушиб + локализация + степень тяжести [51].

Основными классификациями повреждений мышц являются [37, 44].

- Классификация O'Donoghue, 1962 [39, 88], основанная на клинических проявлениях;
- Классификация Peetrons 2002 [41, 44], основанная на УЗ-картине мягких тканей конечности;
- Классификация Stoller, 2007 [44, 46], основанная на данных МРТ

Все перечисленные классификации включают три степени тяжести повреждения, определяемые клиническими проявлениями и подтверждаемые данными инструментальных исследований (Приложение А3.1)

Закрытые повреждения мягких тканей конечностей могут быть составляющей диагноза по классификации AO/OTA [20, 89, 90], описывающей степень тяжести повреждения кожи и подлежащих мягких тканей:

IC - закрытые повреждения (integumentum closed)

IC 1 - Нет явных повреждений кожи;

IC 2 - Ушиб кожного покрова;

IC 3 - Ограниченная отслойка кожи;

IC 4 - Распространённая закрытая отслойка кожи;

IC 5 - Некроз кожи в результате ушиба.

IO - открытые повреждения (integumentum open)

IO 1 - Повреждение кожи изнутри (вторично-открытый перелом);

IO 2 - Повреждение кожи извне менее 5 см., ушибленные края раны;

IO 3 - Повреждение кожи извне более 5 см., сильный ушиб, нежизнеспособные края раны.

IO 4 - Полнослойный ушиб мягких тканей, осаднение краёв раны, распространённая открытая отслойка кожи, дефект кожи;

IO 5 - Обширный дефект покровов.

MT 1 - Повреждения мышц отсутствуют;

MT 2 - Ограниченное повреждение мышц в пределах одного футляра;

MT 3 - Значительное повреждение мышц, два футляра;

MT 4 - Дефект мышц, разрыв сухожилий, распространённый ушиб мышц;

MT 5 - Компартмент-синдром/синдром раздавливания с большой зоной повреждения.

NV 1 - Нервно-сосудистые повреждения отсутствуют;

NV 2 - Изолированное повреждение нерва;

NV 3 - Локальное повреждение сосуда;

NV 4 - Обширное повреждение сосуда;

NV5 - Сочетанное повреждение сосудов и нервов (включая полную/неполную травматическую ампутацию).

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пациент предъявляет жалобы на боль, нарушение опорно-двигательной функции повреждённой конечности, а также на возможный отек и деформацию с наличием гематом. Визуально определяется кровоподтёк, припухлость, возможно вынужденное положение, отек. Положение пациента активное, кроме случаев повреждений мягких тканей, сопровождающих более серьёзные повреждения, например, переломы конечностей и полостные травмы.

К симптомам ушиба относятся:

- боль;
- припухлость;
- кровоподтёк;
- ограничение или нарушение функции.

Боль при ушибах может быть различной интенсивности и обусловлена как характером травмирующего агента и временем его воздействия, так и особенностями анатомической области, подвергшейся травме. Ушибы параартикулярных тканей характеризуются нарушением функции повреждённого сустава. Боль появляется сразу в момент травмы и бывает значительной. Особенно сильная боль бывает при ушибе надкостницы. Затем боль несколько уменьшается, а спустя 1-3 ч после травмы возобновляется или значительно усиливается. Изменение характера боли, увеличение её интенсивности обусловлены усилением травматического отёка, кровоизлияния (пропитывание тканей кровью) или нарастанием гематомы.

При ушибе конечностей движения в суставах вначале сохранены, а по мере нарастания кровоизлияния и отёка становятся невозможными, особенно при гемартрозе. Таким расстройством функций ушибы отличаются от переломов и вывихов, при которых активные и пассивные движения становятся невозможными сразу после травмы.

В области ушиба быстро появляется припухлость. При осмотре она имеет вид болезненного уплотнения, которое без чётких границ переходит в здоровые ткани. Наибольшая болезненность при пальпации отмечается при ушибе надкостницы, образовании поднадкостничной гематомы. Припухлость, как правило, нарастает в первые часы или сутки после травмы, что обусловлено развитием травматического отёка и воспалительных изменений.

Для ушибов характерно развитие кровоподтёка, что обусловлено пропитыванием кожи и подкожной клетчатки излившейся кровью. Время появления кровоподтёка зависит от глубины кровоизлияния. При ушибе кожи и подкожной клетчатки он появляется сразу же, в первые минуты или часы, при ушибе мышц, надкостницы - на 2-3-и сутки и иногда вдали от места ушиба. Появление поздних кровоподтёков, особенно вдали от места ушиба, является серьёзным симптомом и требует дополнительного исследования (например, рентгенологического - для исключения перелома или трещины кости).

К клиническим проявлениям повреждения мышц относятся:

- напряжённость мышцы, усиливающаяся при нагрузке или движениях в смежных суставах
- судороги и фасцикуляции
- острая боль в момент травмы
- снижение силы мышцы при частичном сохранении её функции
- подкожное кровоизлияние

При полном повреждении к вышеперечисленным симптомам добавляются:

- полная потеря функции мышцы
- видимое изменение контуров мышцы

Потеря функции мышцы может быть незаметной благодаря компенсаторной работе мышц-синергистов. В случае разрыва брюшка мышцы дефект/западение наблюдается в проекции разрыва, в случае разрыва на уровне сухожильно-мышечного перехода наблюдается выступание и сокращение мышечного брюшка с дефектом дистальнее или проксимальнее брюшка.

Диагноз повреждения сухожилия ставится на основании нарушения функции соответствующей мышцы, деформации в ее области. При полном разрыве сухожилия

пальпаторно определяется культя со стороны мышцы. В несвежих случаях происходит ретракция культи повреждённого сухожилия мышцы.

При повреждении параартикулярных и внутрисуставных связок сустава основным клиническим симптомом является болезненность в суставе при движении в направлении, вызывающем (в норме) натяжение связки (связок).

При подозрении на разрыв коллатеральных связок коленного сустава исследуется фронтальная стабильность в коленном суставе: выполняются варусный и вальгусный стресс-тесты. Болезненность на уровне суставной щели коленного сустава с противоположной направлению воздействия стороны свидетельствует о повреждении коллатеральных связок коленного сустава. Наблюдаемая патологическая подвижность в сравнении с интактным суставом является свидетельством нестабильности в результате несостоятельности внутренних или наружных коллатеральных связок.

При подозрении на разрыв наружных коллатеральных связок голеностопного сустава исследуется его фронтальная и сагиттальная стабильность: выполняются тесты «переднего выдвижного ящика» и варусный стресс-тест. Болезненность книзу и кпереди от наружной лодыжки при выполнении клинических тестов является признаком повреждения передней таранно-малоберцовой и/или пяточно-малоберцовой связок. Наблюдаемая патологическая подвижность в сравнении с интактным суставом является свидетельством нестабильности голеностопного сустава в результате несостоятельности наружных коллатеральных связок.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

В большинстве случаев пациенты предъявляют жалобы, описанные в разделе 1.6 «Клиническая картина».

- **Рекомендуется** при лечении взрослых и пациентов детского возраста сбор анамнеза с целью выявления обстоятельств травмы, механизма повреждения, времени, прошедшего с момента получения травмы (прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача детского хирурга детского первичный) [55-57, 63-65, 79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем взрослым пациентам и пациентам детского возраста с закрытыми повреждениями мягких тканей конечностей проведение физикального осмотра, оценку состояния кожных покровов, функции мышц и смежных суставов с целью установления диагноза (прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный, прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный, прием (осмотр, консультация) врача детского хирурга детского первичный) [55-57, 63-65, 79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

На сегодняшний день не существует специфичных и патогномоничных изменений лабораторных тестов при ушибах, растяжениях и разрывах мягких тканей конечностей.

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с целью оценки общего состояния пациента при массивных гематомах и множественных повреждениях мягких тканей:
- Общий (клинический) анализ крови [68, 69]
- Общий (клинический) анализ мочи [68, 69]
- Коагулограмма [68, 69]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные методы диагностики применяются при недостаточной информативности клинического обследования, а также для определения тактики лечения.

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с целью определения тактики лечения УЗИ повреждённой мышцы (ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)) при признаках её разрыва [49, 81, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с целью определения объёма повреждения и показаний к оперативному вмешательству проведение МРТ при разрывах крупных мышц: четырёхглавая мышца бедра, трёхглавая мышца голени (магнитно-резонансная томография мягких тканей, магнитно-резонансная томография мышечной системы) [54, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** с целью исключения переломов взрослым и пациентам детского возраста выполнение рентгенографии поврежденной конечности (рентгенография нижней конечности, рентгенография верхней конечности, рентгенография тазобедренного сустава, рентгенография коленного сустава, рентгенография локтевого сустава, рентгенография плечевого сустава, рентгенография лучезапястного сустава, рентгенография голеностопного сустава) при наличии следующих симптомов [66, 94]:
  1) деформация сустава;
  2) патологическая подвижность;
  3) крепитация.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *данные клинические наблюдения являются абсолютными симптомами перелома и требуют рентгенологического обследования.*

- **Рекомендовано** взрослым пациентам выполнение рентгенографии коленного сустава с целью исключения перелома области коленного сустава [5, 31, 53, 91] при наличии одного из критериев у пациентов с травмой коленного сустава:
  1) возраст ≥55 лет;
  2) изолированная болезненность надколенника;
  3) болезненность в проекции головки малоберцовой кости;
  4) неспособность сгибания в коленном суставе до 90°;
  5) не опороспособность конечности сразу после травмы и неспособность пройти 4 шага при первичном обследовании.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Имеющиеся данные подтверждают, что Оттавские правила для коленного сустава исключают переломы области коленного сустава в 98,5% случаев. Переломы, недиагностированные по Оттавским правилам имеют вероятность менее 1,5% у взрослого населения и не диагностируются по данным рентгенографии коленного сустава в одной проекции [5, 31].

- **Рекомендовано** всем пациентам выполнение рентгенографии голеностопного сустава и стопы (рентгенография стопы в одной проекции и/или рентгенография стопы в двух проекциях) с целью исключения перелома лодыжек или костей среднего отдела стопы [34]:
  1) Болезненность при пальпации кости на протяжении 6см по заднему краю малоберцовой кости или верхушки наружной лодыжки

2) болезненность при пальпации кости на протяжении 6 см от заднего края большеберцовой кости/верхушки внутренней лодыжки
3) болезненность у основания V плюсневой кости
4) болезненность в проекции ладьевидной кости
5) не опороспособность конечности сразу после травмы и неспособность пройти 4 шага при первичном обследовании

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Необходима пальпация (пальпация костной системы) на протяжении 6 см дистальных отделов большеберцовой и малоберцовой костей. Тест специфичен только для пациентов старше18 лет. Необходимы письменные рекомендации обратиться к врачу через 5-7 дней, если сохраняется боль и отсутствие опороспособности конечности.*

Имеющиеся данные [5] подтверждают, что Оттавские правила диагностики голеностопного сустава являются точным инструментом для исключения переломов области голеностопного сустава и среднего отдела стопы. Чувствительность теста достигает почти 100% и его использование сокращает количество ненужных рентгенограмм на 30-40%. Если у пациента наблюдается 0 из этих симптомов, вероятность перелома составляет менее 1%.

2.5. Иные диагностические исследования

Не требуются.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с целью предотвращения травматизации, обеспечение покоя и ограничения нагрузки на повреждённый сегмент пациентам с ушибом мягких тканей и повреждением мышц в течение 3-5 дней с момента травмы [55, 61,94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Покой и ограничение нагрузки на повреждённую конечность на острых стадиях способствуют восстановлению прочности и морфологических характеристик коллагеновых структур [32, 34, 37, 26, 21].*

Покой повреждённой конечности обеспечивается с целью достижения начала процесса образования рубцовой ткани, соединяющей поврежденные волокна. Ограничив продолжительность иммобилизации периодом менее одной недели, можно свести к минимуму неблагоприятные последствия. Для различных локализаций и степеней тяжести ушибов и растяжений значение покоя повреждённого сегмента различно.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью купирования отёка и снижения интенсивности воспаления криотерапия локальная зоны повреждения в течение 12-24 часов с момента травмы [14, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Криотерапия локальная направлена на вазоконстрикцию в поврежденной области с целью купирования отёка и снижения интенсивности воспаления [8, 42, 43]. Влияние криотерапии на сроки регенерации не доказано. Желательно использование температур не ниже 0℃ в течение 12-24 часов после травмы. Наиболее эффективная продолжительность воздействия низких температур составляет 15 минут каждый час [8]. Имеет анальгетический эффект [29]. Воздействие низких температур в течение 15 минут является безопасным [57].*

Противопоказаниями к криотерапии являются:

- *истинная холодовая аллергия;*
- *синдром Рейно;*
- *ткани, подверженные тяжёлым нейротрофическим нарушениям, предрасполагающим к развитию некроза кожи;*
- *открытые повреждения;*
- *локальный инфекционный процесс.*
- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью купирования отёка и дополнительной защиты повреждённого сегмента эластическая компрессия повреждённого сегмента (эластическая компрессия нижних конечностей/верхней конечности) [61, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Компрессия производится для предотвращения отека в результате воспалительного процесса, а также для уменьшения кровотечения из повреждённых капилляров и мелких сосудов в зоне ушиба/растяжения/разрыва мягких тканей [62, 10]. Следует использовать эластичный бинт, который обеспечивает комфортное усилие сжатия, не вызывая боли и чрезмерно не сдавливая кровеносные сосуды. Перевязку следует*

начинать дистальнее зоны повреждения и продвигаться проксимально [59, 35]. Повязка также может служить минимальной защитой поврежденного сегмента от чрезмерных движений, хотя это и не является ее основной целью.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью купирования отёка, обеспечения покоя и дополнительной защиты повреждённого сегмента возвышенное положение повреждённой конечности [61, 12, 17, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Возвышенное положение конечности направлено на увеличение венозного возврата в системный кровоток и снижения гидростатического давления, что уменьшает отек и облегчает удаление продуктов жизнедеятельности тканей из места повреждения. Данная рекомендация имеет большее значение при лечении повреждений нижних конечностей, для достижения наибольшей эффективности, повреждённая нижняя конечность должна находиться выше уровня тела в положении лёжа.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью предупреждения осложнений пункция обширных и глубоких гематом (вскрытие гематомы мягкий тканей) с последующим наложением давящей повязки (наложение повязки при нарушении целостности кожных покровов) [66, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Эвакуация гематомы выполняется во избежание её нагноения или организации. При ушибах также возможна обширная отслойка подкожно-жировой клетчатки, что приводит к скоплению серозной жидкости и требует повторных пункций и наложений давящей повязки.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью защиты анатомических структур иммобилизация конечности (наложение повязки при заболеваниях мышц, наложение иммобилизационной повязки при вывихах (подвывихах) суставов, наложение иммобилизационной повязки при переломах костей, наложение повязки при нарушении целостности кожных покровов) в нейтральном положении при неполном разрыве мышцы [66, 94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Иммобилизация должна проводиться в течение не более 10 дней [53*, 62*]. Пролонгированная иммобилизация оказывает пагубное влияние на окружающие мягкие*

*ткани с возможным развитием тугоподвижности суставов, дегенеративных изменений суставного хряща, локальной остеопении, атрофии мышц и потери их силы [*22, 25, 32, 54*]*.

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью защиты анатомических структур иммобилизация повреждённого сустава при полном разрыве параартикулярных связок в нейтральном положении функциональной или гипсовой повязки (наложение циркулярной гипсовой повязки) в течение 4-6 недель (в зависимости от повреждённого сустава) с момента травмы (наложение повязки при заболеваниях мышц, наложение иммобилизационной повязки при вывихах (подвывихах) суставов, наложение повязки при нарушении целостности кожных покровов) [1, 79, 92, 93, 94].

Взрослые: Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Дети: Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Критерием для иммобилизации является нестабильность в исследуемом суставе.* (см. п. 1.6 «Клиническая картина»)

- **Рекомендуются** взрослым пациентам с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью обезболивания ненаркотически анальгетики из группы N02 «Анальгетики» и НПВП из группы M01A «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» [48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рациональными обезболивающими препаратами при ушибах и растяжениях являются НПВП, такие как:*

- *Ибупрофен** в дозировке 200-400 мг до 3-4 р/день внутрь (максимальная суточная доза — 1200 мг). Применение до 7 суток является безопасным, пролонгированное применение нежелательно [48].*
- *Местные НПВП из группы М02 "Препараты для местного применения при мышечных и суставных болях" эффективны в качестве симптоматического лечения свежих повреждений мягких тканей, таких как растяжение связок, сухожилий и мышц [18, 19, 20]. Возможно применение препаратов в виде мази, геля, спрея (в зависимости от зарегистрированной лекарственной формы и инструкции по применению), содержащих:*

- *Диклофенак;*
- *Ибупрофен**;*
- *Кетопрофен;*
- *Пироксикам [41, 78].*

– *Ненаркотические анальгетики из группы Другие анальгетики и антипиретики (N02B): парацетамол** в дозировке 500-1000 мг до 4 р/д внутрь .*

*Обезболивающий и жаропонижающий эффект парацетамола** идентичен НПВП, при этом не оказывается влияния на процесс воспаления. При использовании в течение более 3 суток имеет лучший профиль побочных эффектов. [33, 48, 30]. Применять с осторожностью у пациентов с патологией печени.*

- **Рекомендуются** пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью обезболивания ненаркотические анальгетики из группы N02 «Анальгетики» и НПВП из группы M01A «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» [48, 83].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Режимы дозирования обезболивающих препаратов для детей (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению) представлены в Приложении А3.2*

- **Не рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий использование кортикостероидов системного действия (АТХ: H02) с целью уменьшения воспаления и обезболивания [45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий использование местных анестетиков (АТХ: N01B) ввиду их гистотоксичности [50, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется взрослым пациентам и пациентам детского возраста с целью защиты анатомических структур при неполном (<50% площади поперечного сечения) повреждении сухожилия иммобилизация сегмента и смежных суставов в положении покоя повреждённой мышцы и сухожилия в течение 4 недель [56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2. Оперативное лечение

Рекомендуется всем пациентам, направляемым на оперативное лечение по поводу разрывов мышц и/или сухожилий, проводить предоперационный скрининг [94, 97, 98].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

Госпитальный скрининг включает:

- *выявление факторов риска инфекционных осложнений;*
- *оценку сопутствующих заболеваний, влияющих на тактику анестезиологического пособия и послеоперационное ведение;*
- *лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), анализ крови биохимический общетерапевтический по показаниям, исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови);*
- *регистрация электрокардиограммы (по возрастным и клиническим показаниям);*
- *консультации смежных специалистов при наличии сопутствующей патологии.*

Цель скрининга — снижение риска послеоперационных осложнений, оптимизация состояния пациента перед вмешательством и обеспечение безопасного проведения анестезии и хирургического лечения.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с разрывами мышц (при разрыве более 50% её поперечного сечения) с целью восстановления анатомической целостности шов повреждённой мышцы (восстановление мышцы и сухожилия) [3, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Целесообразно выполнение П-образных, Z-образных, либо блокирующих швов рассасывающимся шовным материалом.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с разрывами сухожилия с целью восстановления его анатомической целостности шов

повреждённого сухожилия (восстановление мышцы и сухожилия и/или наложение шва сухожилия) при полном его разрыве и рефиксация при его отрыве [67, 84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Техника оперативного вмешательства, используемый шовный материал и инструментарий зависят от локализации разрыва, сроков оперативного вмешательства, технической оснащённости медицинского учреждения.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с разрывами дистального сухожилия двуглавой мышцы плеча с целью восстановления его анатомической целостности рефиксация сухожилия к бугристости лучевой кости (восстановление мышцы и сухожилия и/или наложение шва сухожилия) [85, 0].

Для взрослых:

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Для детей:

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Всем пациентам с полным повреждением дистального сухожилия двуглавой мышцы показано оперативное лечение в ургентном порядке при отсутствии противопоказаний к оперативному лечению. В подавляющем большинстве случаев повреждение представляет собой отрыв сухожилия от бугристости лучевой кости с малым размером дистальной культи. Оперативное вмешательство представляет собой рефиксацию сухожилия к бугристости лучевой кости при помощи чрескостного шва, якорных фиксаторов, шовных пуговиц, интерферентных винтов.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам молодого возраста с повреждением сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча с целью восстановления тонуса и силы двуглавой мышцы плеча тенодез сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча (восстановление мышцы и сухожилия и/или наложение шва сухожилия) [86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Молодым пациентам с высоким функциональным уровнем рекомендована фиксация сухожилия длинной головки двуглавой мышцы к плечевой кости. Возможно оперативное вмешательство в объёме надгрудного тенодеза с применением артроскопической техники и открытое вмешательство в объёме подгрудного тенодеза. Фиксация сухожилия осуществляется при помощи чрескостного шва, якорных фиксаторов, шовных пуговиц, интерферентных винтов. Пожилым пациентам с низкими функциональными запросами оперативное вмешательство в ургентном порядке не показано.*

- **Рекомендуется** взрослым и пациентам детского возраста с целью защиты анатомических структур иммобилизация сегмента и смежных суставов в положении покоя повреждённой мышцы в течение 4 недель с момента оперативного вмешательства [56,94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *При повреждениях мышц верхней конечности целесообразна иммобилизация косыночной повязкой, либо фиксирующим плечевым бандажом. Длительность иммобилизации зависит от тяжести повреждения и его локализации. Пациентам с полным разрывом четырехглавой мышцы бедра или икроножной мышцы целесообразно исключение нагрузки в течение 4 недель, через 2 недели после операции разрешается осторожное растяжение прооперированной мышцы в пределах, не вызывающих болевых ощущений. Через четыре недели после операции разрешается дозированная нагрузка и мобилизация конечности. Через 6 недель после операции необходимость в ограничении нагрузки отпадает [66].*

- **Не рекомендуется** оперативное лечение взрослым пациентам с разрывами связок голеностопного сустава [1, 2, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Оперативное лечение разрывов наружных коллатеральных связок голеностопного сустава не имеет преимуществ перед консервативным ни в функциональных результатах, ни в сроках реабилитации.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** пациентам с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью предотвращения травматизации обеспечение покоя поврежденной части тела (иммобилизация в положении наибольшего расслабления травмированных тканей) и наложение давящей повязки, которая в лечебном учреждении при необходимости заменяется на гипсовую лонгету или ортез (наложение повязки при вывихах (подвывихах) суставов, наложение повязки при заболеваниях мышц, наложение циркулярной гипсовой повязки)[12, 5, 24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Иммобилизация после ушиба мягких тканей конечностей необходима для защиты поврежденной области от дальнейшего травмирования и для оптимизации процессов регенерации. Иммобилизация стабилизирует травмированные ткани, снижая риск их повторного повреждения и уменьшая воспаление, что особенно важно в первые несколько дней после травмы. Рекомендуется иммобилизация на 3-5 дней, в зависимости от тяжести травмы, после чего возможно постепенное возобновление подвижности. Это помогает предотвратить образование крупных гематом и способствует восстановления мышечных волокон. Продолжительность правильному формированию рубцовой ткани, которая является основой для дальнейшего иммобилизации может варьироваться в зависимости от конкретного случая, но обычно она длится от нескольких дней до нескольких недель. При консервативном лечении, которое используют чаще при неполных разрывах связок и мышц (реже — сухожилий) и в ранние сроки — не позднее 3-5 дней с момента травмы. Иммобилизация длится 3-4 нед при частичных разрывах, 4-6 нед — при полных. Применяют циркулярную гипсовую иммобилизацию с фиксацией одного или двух соседних суставов в положении максимального расслабления травмированных связок и сухожилий сроком на 3-6 нед. С этой целью конечности придают состояние гиперкоррекции — максимального отклонения в сторону повреждённых тканей. Например, при растяжении внутренней боковой связки коленного сустава голень устанавливают в положении приведения, при повреждении ахиллова сухожилия конечность сгибают в коленном и голеностопном суставах до 150° с*

*целью максимального расслабления трёхглавой мышцы голени [*58, 65*]. Повреждённой конечности придают возвышенное положение.*

- **Рекомендуется у взрослых и детей** раннее и адекватное применение физиотерапевтических вмешательств, которое способствует ускорению восстановления, снижению боли и предотвращению хронических осложнений при травмах мышц, сухожилий и других мягких тканей [94, 95, 96].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *С 3-4-го дня назначают УВЧ терапию (А17.30.017 Воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ)) через гипсовую повязку. Позднее (по мере уменьшения болевого синдрома) применяют тепловые процедуры (озокерит, ванны, компрессы), (А20.30.036 Парафино-озокеритовая аппликация, А17.30.023 Гидрогальванические ванны камерные для конечностей, А24.01.002 Наложение компресса на кожу),электро- или фонофорез с обезболивающими, противовоспалительными, антигистаминными и рассасывающими средствами (А17.04.001 Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов, А22.02.002 Ультрафонофорез лекарственный при заболеваниях мышц).*

- **Рекомендуется** пациентам с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий с целью профилактики развития контрактур и восстановления силы мышц после окончания периода иммобилизации приступить к восстановлению функции с помощью лечебной физкультуры при заболеваниях и травмах суставов (индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях и травмах суставов) и продолжение курса физиотерапии [28, 36, 80, 84].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *По окончании иммобилизации показаны массаж (массаж верхней конечности медицинский, массаж нижней конечности медицинский), ритмическая электростимуляция пострадавших мышц, ультрафонофорез лекарственный при заболеваниях мышц и суставов, парафино-озокеритовая аппликация, наложение компресса на кожу. Применяется ЛФК с постепенно возрастающей физической нагрузкой. Количество процедур на всех этапах лечения определяется индивидуально в зависимости от тяжести повреждения. Продолжительность медицинской реабилитации при травмах мышц зависит от степени повреждения:*

• *Степень I (легкая) — минимальное повреждение <5% волокон; минимальный отек, боль проходит на следующий день; отсутствие или минимальное снижение мышечной силы/функции; время восстановления 7-21 день.*

• *Степень II (средняя) — повреждение ~ 50% волокон; интенсивная боль и отек; снижение мышечной силы и функции; время восстановления 2-3 месяца.*

• *Степень III (тяжелое) — полное повреждение волокон — 100%; выраженная боль и отек; отсутствие мышечной силы и функции; время восстановления 6 месяцев и более (с возможным хирургическим вмешательством) [27].*

В соответствие с ним составляется программа реабилитации при повреждении мышц. Относительный покой + ранняя мобилизация: необходимо снизить активность и избегать усугубления повреждения. Следует выполнять легкие активные движения, чтобы способствовать активному восстановлению (это увеличивает приток крови к поврежденной области).

Восстановление амплитуды движений: необходимо сосредоточится на увеличении амплитуды движений суставов с помощью легкого активного растяжения. Необходимо избегать пассивного растяжения и чрезмерного удлинения мышц.

Увеличение выносливости: используется низкая интенсивность (нагрузка/сопротивление), высокий объем (повторения). Необходимо сосредоточится на повышении мышечной выносливости за счет концентрических сокращений мышц.

Увеличение нагрузки: для увеличения интенсивность уменьшается объем движений. Нагрузка на пораженную мышцу увеличивается посредством силовых тренировок и увеличения скорости.

Завершающий этап: возвращение способности к мышечной работе при максимальной скорости (это может включать имитацию механизма травмы) [28, 36]. Критерии окончания реабилитации будут зависеть от того, является ли целью пациента возвращение к прежней функциональности. В конечном счете, реабилитация не завершается, когда пациенты избавляются от боли или когда они возвращаются к уровню функциональных возможностей до травмы. Она должна продолжаться до тех пор, пока травмированная структура не станет более устойчивой, чем до травмы. Устранение факторов риска.

Важно отметить, что одного эксцентрического сокращения при достаточно быстром растяжении может быть достаточно, чтобы вызвать механически обусловленный разрыв мышцы, независимо от других факторов. Несмотря на эти чисто механические случаи, большинство мышечных растяжений имеют многофакторную природу. Выявление и устранение основных факторов риска является обязательным условием для успешной реабилитации и эффективной профилактики мышечных повреждений. Программа реабилитации при повреждениях сухожилий и ее особенности зависят от локализации травмы и характера оперативного лечения. Как правило, необходим период

иммобилизации. При достаточной механический прочности поврежденного сухожилия приступают к движениям без нагрузки. Более интенсивные движения с сопротивлением используют не ранее 6-8 недель после операции. В ряде случаев состояние рубца в месте разрыва контролируют с помощью УЗИ (ультразвуковое исследование сухожилий, ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специальная профилактика для закрытых повреждений мягких тканей конечностей не разработана. Актуальны мероприятия по снижению травматизма, соблюдению техники безопасности в быту и на производстве. Диспансерное наблюдение при закрытых повреждений мягких тканей конечностей не регламентировано.

Рекомендуется амбулаторное наблюдение в случае проведённого оперативного лечения с целью контроля заживления послеоперационных ран, снятия швов, экспертизы временной нетрудоспособности (прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-трамватолога-ортопеда первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный/повторный)[66, 80].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации пациента с закрытым повреждением мягких тканей конечностей:

– выраженный болевой синдром, выраженный посттравматический отек и другие измененияmягких тканей, угроза развития сдавления мягких тканей, необходимость дообследования и оперативного лечения;

– разрыв мышцы/сухожилия, требующий оперативного вмешательства.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

– регрессирование болевого синдрома,

– гладко протекающий послеоперационный период,

– активизация пациента и начало медицинской реабилитации.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнены физикальный осмотр, оценка состояния кожных покровов, оценена функции мышц и смежных суставов взрослого пациента и пациента детского возраста врачом травматологом-ортопедом и/или врачом-хирургом и/или врачом-детским хирургом (прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный, прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный, прием (консультация) врача - детского хирурга первичный)	Да/нет
2.	Выполнена взрослым и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или иммобилизация повреждённого сустава при полном разрыве параартикулярных связок в нейтральном положении функциональной или гипсовой повязки (наложение циркулярной гипсовой повязки) в течение 4-6 недель с момента травмы (наложение повязки при заболеваниях мышц, наложение иммобилизационной повязки при вывихах (подвывихах) суставов, наложение повязки при нарушении целостности кожных покровов	Да/нет
3.	Выполнена эластическая компрессия повреждённого сегмента при ушибе мягких тканей, повреждении мышц или сухожилий (эластическая компрессия нижних конечностей/верхних конечностей)	Да/нет
4.	Выполнена взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий иммобилизация конечности (наложение повязки при заболеваниях мышц, наложение иммобилизационной повязки при вывихах (подвывихах) суставов, наложение иммобилизационной повязки при переломах костей, наложение повязки при нарушении целостности кожных покровов) в нейтральном положении при неполном разрыве мышцы	Да/нет
5.	Выполнена взрослым и пациентам детского возраста иммобилизация сегмента и смежных суставов в положении покоя повреждённой мышцы в течение 4 недель с момента оперативного вмешательства	Да/нет
6.	Выполнено взрослым и пациентам детского возраста с целью определения тактики лечения УЗИ повреждённой мышцы (ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)) при признаках её разрыва	Да/нет
7.	Выполнен взрослым пациентам с разрывами мышц (при разрыве более 50% её поперечного сечения) шов повреждённой мышцы (восстановление мышцы и сухожилия)	Да/нет
8.	Выполнено взрослым пациентам и пациентам детского возраста с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий обезболивание ненаркотическими анальгетиками из группы N02	Да/нет

	«Анальгетики» и НПВП из группы М01А «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты»	
9.	Пациентам с ушибом мягких тканей, повреждением мышц или сухожилий после окончания периода иммобилизации проведен курс лечебной физкультуры при заболеваниях и травмах суставов	Да/нет

Список литературы

1. Rezaninová J., HrazdiraL., Králová D.M., etal. Advanced conservative treatment of complete acute rupture of the lateral ankle ligaments: Verifying by stabilometry Foot and Ankle Surgery. 2018:;24:65–70
2. Al-Mohrej OA, Al-Kenani NS. Acute ankle sprain: conservative or surgical approach? EFORT Open Rev/ 2016;1:34-44.
3. Almekinders LC. Results of surgical repair versus splinting of experimentally transected muscle. J Orthop Trauma. 1991;5:173–6.
4. Volgas DA, Harder Y, eds. Manual of Soft-Tissue Management in Orthopaedic Trauma.

   Davos Platz: AO Foundation, Thieme; 2011. p. 17-27
5. Bachmann LM, Haberzeth S, Steurer J, ter Riet, G. The accuracy of the Ottawa knee rule to rule out knee fractures: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140(2):121-4.
6. Barnes MJ. Alcohol: impact on sports performance and recovery in male athletes. Sports Med 2014; 44:909
7. Bieuzen F, Bleakley CM, Costello JT. Contrast water therapy and exercise induced muscle damage: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8:e62356
8. Bleakley CM, Glasgow PD, Philips P, et al for the Association of Chartered Physiotherapist s in Sports and Exercise Medicine (ACPSM). Management of acute soft tissue injury using Protection Rest Ice Compression and Elevation. 2011.
9. Bleakley CM, McDonough SM, MacAuley DC, Bjordal J. Cryotherapy for acute ankle sprains: a randomised controlled study of two different icing protocols. BrJ Sports Med 2006; 40:700
10. Bleakley CM. Acute soft tissue injury management: past, present and future. Phys Ther Sport 2013; 14:73
11. Harrigan M. Fracture Management: Basic Principles, Immobilization, and Splinting. In: Taylor DA, Sherry SP, Sing RF, eds. Interventional Critical Care. Cham: Springer; 2021. doi:10.1007/978-3-030-64661-5_38.
12. Brassington R., Caldeira M., NevelingN.et al. The efficacy of rice therapy in treating exercise-induced muscle damage. J. Australian Strength and Conditioning. 2023; 31. 4-12.
13. Brock J, Golding D, Smith PM, et al. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. Clin J Sport Med 2020; 30:83.
14. Brucker, P. & Kahn, K. (2006). Clinical Sports Medicine, page 130.
15. Cochrane in CORR1: Surgical Versus Conservative Treatment for Acute Injuriesof the Lateral Ligament Complexof the Ankle in Adults (Review) Chaudhry H., Simunovic

N.,Brad Petrisor MD, MSc, FRCSC. Clin Orthop Relat Res (2015) 473:17–22 / DOI 10.1007/s11999-014-4018-7
16. Coté DJ, Prentice WEJr, Hooker DN, Shields EW. Comparison of three treatment procedures for minimizing ankle sprain swelling. Phys Ther 1988; 68:1072.
17. Dellwo, A. 2021. VeryWell Health. "RICE Method Benefits and Side Effects: Is There a Better Option?" https://www.verywellhealth.com/why-you-shouldnt-do-rice-for-sprains-4144771
18. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:CD0O7400.
19. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al, Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD007402.
20. Derry S, Wiffen P, Moore A Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute Musculoskeletal Pain. JAMA 2016; 315:813.
21. Eliasson P, Andersson T, Aspenberg P. Rat Achilles tendon healing: mechanical loading and gene expression. J Appl Physiol (1985) 2009; 107:399.
22. Fracture and dislocation classification compendium–2007: Orthopaedic Trauma Association classification, database and outcomes committee J.L. Marsh, T.F. Slongo, J. Agel, J.S. Broderick, W. Creevey, T.A. DeCoster et al. Injury, 39 (October (10)) (2008), pp. 1216-1221
23. Glynn P, Weisbach C. Clinical prediction rules: a physical therapy reference manual. Jones Barlett Learning; 2009: 248 pg 36-43
24. Singh R, Rymer B, Youssef B, Lim J. The Morel-Lavallée lesion and its management: A review of the literature. Journal of Orthopaedics. 2018;15(4):917–21. doi:10.1016/j.jor.2018.06.001
25. Hagiwara Y, Ando A, Chimoto E, et al. Changes of articular cartilage after immobilization in S rat knee contracture model. J Orthop Res 2009; 27:236
26. Halikis MN, Manske PR, Kubota H, Aoki M. Effect of immobilization, immediate mobilization, and delayed mobilization on the resistance to digital flexion using a tendon injury model. J Hand Surg Am 1997; 22:464.
27. Hamilton B, Valle X, Rodas G, Til L, Grive RP, Rincon JA, Tol JL. Classification and grading of muscle injuries: a narrative review. Br J Sports Med. 2015 Mar;49(5):306. doi: 10.1136/bjsports-2014-093551. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25394420; PMCID: PMC4387470.
28. Heiderscheit BC, Sherry MA, Silder A, Chumanov ES, Thelen DG. Hamstring strain injuries: recommendations for diagnosis, rehabilitation, and injury prevention. J Orthop Sports Phys Ther. 2010;40(2):67-81.
29. Herrera E, Sandoval MC, Camargo DM, Salvini TF. Motor and sensory nerve conduction are affected differently by ice pack, ice massage, and cold water immersion. Phys Ther 2010; 90:581
30. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. Osteoporos Int 1999; 10:408.
31. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke, K. Evaluation of acute knee pain in primary care. Ann Intern Med. 2003 Oct 7;139(7):575-88. Review.

32. Järvinen MJ, Lehto MU. The effects of early mobilisation and immobilisation on the healing process following muscle injuries. Sports Med 1993; 15:78.
33. Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8:CD007789.
34. Kerkhoffs, G.M., van den Bekerom, M., Elders, L.A., van Beek, P.A., Hullegie, W.A., Bloemers, G.M., de Heus, E.M., Loogman, M.C., Rosenbrand, K.C., Kuipers, T. and Hoogstraten, J.W.A.P., 2012. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: an evidence-based clinical guideline. British journal of sports medicine, 46(12), pp.854-860.
35. Kerr KM DLBL. Guidelines for the Management of Soft Tissue (Musculoskeletal) Injury wi th Protection, Rest, Ice, Compression and Elevation (PRICE) during the First 72 Hours, 19 99.
36. Kjaer M, Magnusson P, Krogsgaard M, et al. Textbook of Sports Medicine: Basic Science and Clinical Aspects of Sports Injury and Physical Activity. Wiley-Blackwell, 2003
37. Kujala UM, Orava S, Järvinen M. Hamstring injuries: current trends in treatment and prevention. Sports Med. 1997;23:397–404. doi: 10.2165/00007256-199723060-00005.
38. Lee S, Sakurai T, Ohsako M, et al. Tissue stiffness induced by prolonged immobilization of the rat knee joint and relevance of AGEs (pentosidine). Connect Tissue Res 2010; 51:467.
39. Lenz R, Kieb M, Diehl P, et al. [Muscle, tendon and joint injections : What is the evidence?]. Orthopade 2016; 45:459
40. Martin-Vega FJ, Lucena-Anton D, Galán-Mercant A, Perez-Cabezas V, Luque-Moreno C, Vinolo-Gil MJ, Gonzalez-Medina G. Phonophoresis through Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines. 2022 Dec 14;10(12):3254. doi: 10.3390/biomedicines10123254. PMID: 36552010; PMCID: PMC9775989.
41. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults, Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007402
42. Meeusen R, Lievens P. The use of cryotherapy in sports injuries. Sports Med 1986; 3:398.
43. Merrick MA. Secondary injury after musculoskeletal trauma: a review and update. J Athl Train 2002; 37:209.
44. Mueller-Wohlfahrt, Hans-Wilhelm & Haensel, Lutz & Mithoefer, Kai & Ekstrand, Jan & English, Bryan & McNally, Steven & Orchard, John & Dijk, C.Niek & Kerkhoffs, Gino & Schamasch, Patrick & Blottner, Dieter & Swaerd, Leif & Goedhart, Edwin & Ueblacker, Peter. (2012). Terminology and classification of muscle injuries in sport: The Munich consensus statement. British journal of sports medicine. 47. 10.1136/bjsports-2012-091448.
45. Nepple, Matava M. Soft tissue injections in the athlete. Sports Health 2009; 1:396.
46. O'Donoghue DO. Treatment of injuries to athletes. Philadelphia: WB Saunders, 1962.
47. Page MJ, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Buchbinder R. Electrotherapy modalities for adhesive capsulitis (frozen shoulder). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 1;2014(10):CD011324. doi: 10.1002/14651858.CD011324. PMID: 25271097; PMCID: PMC10898218.

48. Paoloni JA, Milne C, Orchard J, Hamilton B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. Br J Sports Med 2009; 43:863.

49. Peetrons P. Ultrasound of muscles. Eur Radiol 2002;12:35–43.

50. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, et al. Myotoxicity of injections for acute muscle injuries: a systematic review. Sports Med 2014; 44:943.

51. Simon LV, Lopez RA, King KC. Blunt Force Trauma. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470338/

52. Steiner JL, Lang CH. Dysregulation of skeletal muscle protein metabolism by alcohol. Am J Physiol Endocrinol Metab 2015; 308:E699

53. Stiell IG, McKnight RD, Greenberg GH, McDowell I, Nair RC, Wells GA, Johns C, Worthington JR. Implementation of the Ottawa Ankle Rules. Journal of the American Medical Association 1994; 271:827-832.

54. Stoller DW. MRI in orthopaedics and sports medicine. 3rd edn. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, 2007.

55. Tero A. H. Järvinen, Teppo L. N. Järvinen, Minna Kääriäinen, Hannu Kalimo and Markku Järvinen, Muscle Injuries: Biology and Treatment, The American Journal of Sports Medicine 2005 33: 745

56. Tero AH Järvinen, Markku Järvinen, Hannu Kalimo; Regeneration of injured skeletal muscle after the injury; Muscles, Ligaments and Tendons Journal 2013; 3 (4): 337-345 (2A)

57. Thain PK, Bleakley CM, Mitchell AC. Muscle Reaction Time During a Simulated Lateral Ankle Sprain After Wet-Ice Application or Cold-Water Immersion. J Athl Train 2015; 50:697.

58. Torriani C, Grassi FA, Jannelli E. Fast Functional Rehabilitation Protocol versus Plaster Cast Immobilization Protocol after Achilles Tendon Tenorrhaphy: Is It Different? Diagnostics. 2022;12(8):1824. doi:10.3390/diagnostics12081824.

59. Treatment of sports injuries. In: Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine: Injuries, 5e, B rukner P, Clarsen B, Cook J, Cools A, Crossley K, Hutchinson M, McCrory P, Bahr R, Khan K (Eds), McGraw Hill, 2017. Vol 1 (ред.)

60. Urakov, Aleksandr. (2020). What are bruises? Causes, Symptoms, Diagnosis, Treatment, Remedies. IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology. 5. 1-5. 10.18231/j.ijcaap.2020.001.

61. van den Bekerom MP, Struijs PA, Blankevoort L, Welling L, van Dijk CN, Kerkhoffs GM. What is the evidence for rest, ice, compression, and elevation therapy in the treatment of ankle sprains in adults? J Athl Train. 2012;47(4):435-443

62. Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. Br J Sports Med 2018; 52:956.

63. Wall BT, Dirks ML, Snijders T, et al. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. Acta Physiol (Oxf) 2014; 210:600

64. Warden S. Sports injuries: Acute. In: Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine: Injuries 5e, Brukner P, Clarsen B, Cook J, Cools A, Crossley K, Hutchinson M, McCrory P, Bahr

R, K han K (Eds), McGraw Hill Medical, 2017. Vol 1. Topic 140503 Version 3.0 20/'28

65. Willits K, Amendola A, Bryant D, et al. Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a multicenter randomized trial using accelerated functional rehabilitation. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(17):2767–75. doi:10.2106/JBJS.I.01401.
66. Общая хирургия: учебник / С. В. Петров. - 4-е изд.,перераб. и доп.. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 832 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-2927-3
67. Травматология и ортопедия: учеб. для студ. учреждений высш. мед. проф. Т65 образования / [Г. М. Кавалерский, А. В. Гаркави, Л. Л. Силин и др.] ; под ред. Г.М.Кавалерского, А.В.Гаркави. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Издательский центр «Академия», 2013. — 640 с. ISBN 978-5-7695-9577-6
68. Петров С. В. Общая хирургия: учебник. - 4-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 832 с.
69. Кавалерский Г.М., Гаркави А.В., Силин Л.Л. и др. Травматологияи ортопедия: учеб. для студ. учреждений высш. мед. проф. образования. 3-е изд. М.: Академия, 2013. — 640 с.
70. Murphy A Sports injuries and the accident and emergency department: ten years on. Irish Med. J. 1992; 85 (1): 30-33
71. Jones R, Taggart T Sport related injuries attending the accident and emergency department. Brit. J. Sports Med. 1994; 28 (2): 110-111
72. Nicholl J. The epidemiology of sports and exercise related injury in the UK. Brit. J. Sports Med. 1995; 29: 232-238
73. Yang, NP., Phan, DV., Lee, YH. et al. Retrospective one-million-subject fixed-cohort survey of utilization of emergency departments due to traumatic causes in Taiwan, 2001–2010. World J Emerg Surg. 2016; 11: 41.
74. Balcom TA, Moore JL. Epidemiology of musculoskeletal and soft tissue injuries aboard a U.S. Navy ship. Mil Med. 2000; 165 (12): 921-4.
75. Buljubasich M., De Cicco F.L. Soft tissue injuries //P. Slullitel et al. (eds.) Orthopaedics and Trauma. Springer, 2024: 27-37.
76. Kennedy A.P., Ignacio R.C., Ricca R. (eds.) Pediatric trauma care. A practical guide. Springer, 2022: 572 p.
77. Marzi I., Frank J., Rose S. Pediatric skeletal trauma. A practical guide. Berlin: Springer, 2022: 626 p.
78. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 11;2015(6):CD007402.
79. McFadyen JG, Ramaiah R, Bhananker SM. Initial assessment and management of pediatric trauma patients. Int J Crit Illn Inj Sci. 2012 Sep;2(3):121-7.
80. Травматология детского возраста : учебное пособие / Н. Г. Жила, В. И. Зорин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 128 с.
81. Chambers G, Kraft J, Kingston K. The role of ultrasound as a problem-solving tool in the assessment of paediatric musculoskeletal injuries. Ultrasound. 2019 Feb;27(1):6-19.
82. Bateni, C., Bindra, J. & Haus, B. MRI of Sports Injuries in Children and Adolescents: What's Different from Adults. *Curr Radiol Rep***2**, 45 (2014).

83. КенисВ.М. Современные представления о диагностике и лечении острой боли у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 1. С. 139–150.
84. Идрис Л.Я., Александров А.В., Рыбченок В.В., Гончарук П.В. Хирургическое лечение детей с повреждениями сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти в зоне фиброзно-синовиальных каналов. Обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2024. - Т. 14. - №3. - С. 391-402.
85. Looney AM, Day J, Bodendorfer BM, Wang D, Fryar CM, Murphy JP, Chang ES. Operative vs. nonoperative treatment of distal biceps ruptures: a systematic review and meta-analysis. J Shoulder Elbow Surg. 2022 Apr;31(4):e169-e189. doi: 10.1016/j.jse.2021.12.001. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34999236.
86. Vajda M, Szakó L, Hegyi P, Erőss B, Görbe A, Molnár Z, Kozma K, Józsa G, Bucsi L, Schandl K. Tenodesis yields better functional results than tenotomy in long head of the biceps tendon operations-a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2022 May;46(5):1037-1051. doi: 10.1007/s00264-022-05338-9. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254476; PMCID: PMC9001564.
87. Na Y, Zhu Y, Shi Y, Ren Y, Zhang T, Liu W, Han C. A meta-analysis comparing tenotomy or tenodesis for lesions of the long head of the biceps tendon with concomitant reparable rotator cuff tears. J Orthop Surg Res. 2019 Nov 15;14(1):370. doi: 10.1186/s13018-019-1429-x. PMID: 31729995; PMCID: PMC6858715.
88. Безуглов Э. Н. и др. Актуальные классификации мышечных травм: преимущества и недостатки //Спортивная медицина: наука и практика. – 2024. – Т. 14. – №. 2. – С. 45-57.
89. Дейкало В.П. Система кодирования диагноза при повреждениях кисти. Новости хирургии. - 2001. - № 2 Витебский государственный медицинский университет https://elib.vsmu.by/server/api/core/bitstreams/03796daf-43a8-44bc-98cf-65d78e920ebc/content
90. Коростелев М. Ю., Шихалева Н. Г., Климов О. В. К вопросу о классификации травматических отслоек покровных тканей //Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – №. 2. – С. 169-174.
91. Труфанов Г. Е., Александрович В. Ю., Менькова И. С. Алгоритмы лучевой диагностики при острой травме голеностопного сустава //Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – №. 5. – С. 301-313.
92. McVeigh K. H. et al. An evidence-based approach to casting and orthosis management of the pediatric, adolescent, and young adult population for injuries of the upper

extremity: a review article //Clinical Journal of Sport Medicine. – 2021. – Т. 31. – №. 2. – С. 151-162. doi:10.1097/jsm.0000000000000718

93. Shirley E. D. et al. Alternatives to traditional cast immobilization in pediatric patients //JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2020. – Т. 28. – №. 1. – С. e20-e27.doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00152
94. Травматология детского возраста: национальное руководство/под ред. С.В.Виссарионова. – Москва:ГЭОТАР-Медиа,2025. – 320 с.:ил. – (Серия «Национальные руководства»). – Doi:10.33029/9704-8535-4-TDD-2025-1-320.
95. Международные клинические рекомендации Australasian College of Sport and Exercise Physicians (ACSP) https://www.academia.edu/4283742/ACPSM_Guidelines_for_soft_tissue_injury
96. Vavken P. Evidence-based treatment of muscle injuries. Swiss Exp Med Sport. 2019; Available from: https://sems-journal.ch/1177
97. Петров С.В. Общая хирургия: учебник. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 832 с
98. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery. — NICE Guideline CG3 , updated 2023.
99. Ding D. Y. et al. Acute distal biceps rupture in an adolescent weightlifter on chronic steroid suppression: a case report //Journal of Pediatric Orthopaedics B. – 2016. – Т. 25. – №. 5. – С. 447-449

.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бурцев А.В. – д.м.н., директор ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.
2. Каминский А.В. – к.м.н., заместитель директора по реализации федеральных проектов, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, член АТОР.
3. Сутягин И.В. – к.м.н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, член АТОР
4. Назаренко А.Г. – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, вице-президент АТОР.
5. Отделёнов В.А. – к.м.н., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.
6. Кокорев А.И. – к.м.н., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова Минздрава России, член АТОР.
7. Очкуренко А.А. - д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, вице-президент АТОР.
8. Захарьян Е.А. – к.м.н., ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России.

Конфликт интересов:

У рабочей группы по написанию клинических рекомендаций по лечению закрытых повреждений мягких тканей конечностей отсутствует какой-либо конфликт интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи травматологи-ортопеды;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-детские хирурги;
4. Заведующие (начальники) структурного подразделения (отдела, отделения, лаборатории, кабинета, отряда и др.) медицинской организации - врачи-специалисты.

Этапы оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций:

1. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях (КИ) эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации.

2. Систематический поиск и отбор публикаций о КИ в соответствии с определёнными ранее критериями.

Систематический поиск и отбор публикаций о клинических исследованиях:

Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, отобранные с помощью информационного поиска в базах данных ЦНМБ «Российская медицина», MEDLINE (НМБ США) и COCHRANE Library, научных электронных библиотеках eLibrary.ru и «КиберЛенинка», а также в сети Интернет с помощью поисковых систем Яндекс, Google и Google Scholar, путем просмотра ведущих специализированных рецензируемых отечественных медицинских журналов по данной тематике и рекомендаций по лечению переломов международной Ассоциации Остеосинтеза AO/ASIF.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

УДД	Расшифровка
	исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Обзор классификаций повреждений мышц

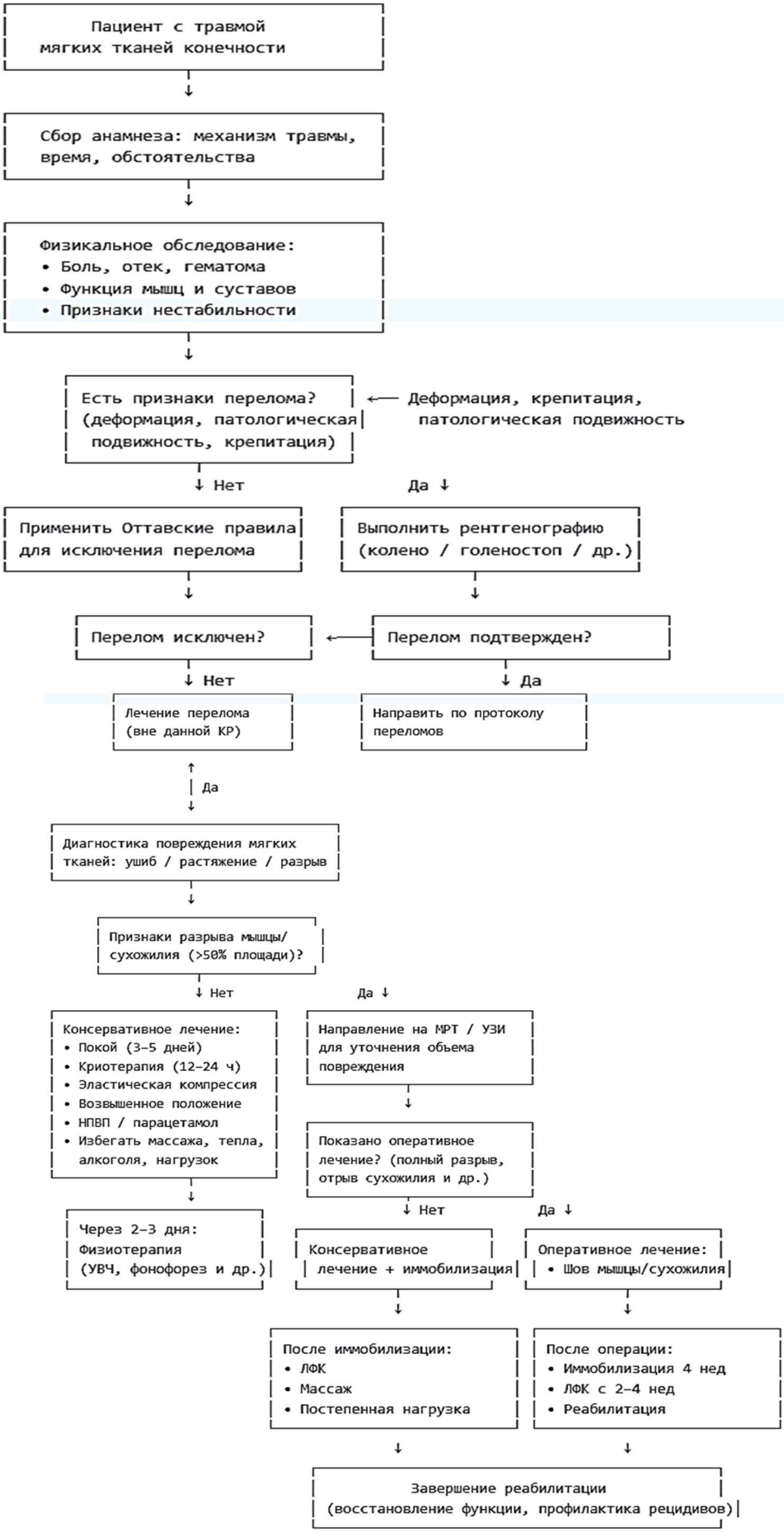
Степень тяжести поражения	O'Donoghue, 1962	Peetrons 2002	Stoller, 2007
I	Отсутствие повреждения, потери функции или силы, незначительная воспалительная реакция	Отсутствие диффузного кровоизлияния без нарушения структуры волокон, или менее чем на 5% пораженной мышцы	Отрицательный результат МРТ: 0% структурных повреждений. Гиперинтенсивный сигнал, отек с кровоизлиянием или без него
II	Частичное повреждение, снижение силы мышцы при сохранении функции	Частичный разрыв: очаговый разрыв волокон более чем 5% пораженной мышцы с повреждением фасции или без него.	Разрыв до 50% мышечных волокон. Возможен гиперинтенсивный очаг и ретракция мышечных волокон.
III	Полный разрыв мышцы, полная потеря функции	Полный разрыв мышцы с её ретракцией, повреждение фасции	Разрыв 100% мышечных волокон с их ретракцией

Приложение А3.2 Режим дозирования обезболивающих препаратов для детей (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению)

Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
Ненаркотический анальгетик				
Парацетамол**	**Суппозитории ректальные:**			
	3-6 мес (6-8 кг): 50 мг	ректально с интервалом не менее 4-6 часов	100 мг/сут	В инструкции не указана
	7-12 мес (8-11 кг): 100 мг		200 мг/сут	
	1-4 года (12-16 кг): 100 мг		400 мг/сут	
	5-9 лет (17-30 кг): 250 мг		1000 мг/сут	
	10-14 лет: 500 мг		2000 мг/сут	
	старше 15 лет: 500 мг		4000 мг/сут	
	В\в инфузия:			
	10 кг и менее: 7,5 мг/кг (0,75 мл/кг)	не более 4 р\сут, интервал между инфузиями не менее 4 часов	не более 30 мг/кг/сут	В инструкции не указана
	от 10 кг до 33 кг включительно: 15 мг/кг (1,5 мл/кг)		менее 60 мг/кг включительно, но не более 2 г	
	от 33 до 50 кг включительно: 15 мг/кг (1,5 мл/кг)		менее 60 мг/кг включительно, но не более 3 г	
	более 50 кг: 1г (100 мл)		не более 4г/сут	
	Таблетки			
	3-5 лет: 200 мг	Каждые 4-6 часов	не более 4 раз в сутки	
	6-8 лет: 250 мг		не более 4 раз в сутки	
	9-11 лет: 500 мг		не более 4 раз в сутки	
	Старше 12 лет: 500-1000 мг		не более 4 г/сут	
Нестероидные противовоспалительные препараты				
Диклофенак**	**Порошок для приготовления раствора для приёма внутрь**			
	14-18 лет: 50-100 мг	0,5-2 мг/кг в сутки внутрь, суточная доза делится на 2-3 разовые дозы	150 мг	7 дней
	Таблетки:			
	6-14 лет: 25 мг	0,5-2 мг/кг в сутки внутрь, суточная доза делится на 2-3 разовые дозы	150 мг	7 дней
	14-18 лет: 25-50 мг			
Ибупрофен**	**Суспензия (100мг/5мл):**			
	3-6 мес (5-7,6 кг): 2,5 мл (50 мг)	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	7,5 мл (150 мг)	В инструкции не указана
	6-12 мес (7,7-9 кг): 2,5 мл (50 мг)	внутрь 3-4 р/сут с интервалом 6-8 часов	10 мл (200 мг)	
	1-3 года (10-16 кг): 5 мл		15 мл (300 мг)	

Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
	4-6 лет (17-20 кг): 7,5 мл	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	22,5 мл (450 мг)	
	7-9 лет (21-30 кг): 10 мл		30 мл (600 мг)	
	10-12 лет (31-40 кг): 15 мл		45 мл (900 мг)	
	Суспензия (200мг/5мл):			
	1-3 года (10-16 кг): 2,5 мл (100 мг)	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	7,5 мл (300 мг)	В инструкции не указана
	4-6 лет (17-20 кг): 3,75 мл (150 мг)		11,25 мл (450мг)	
	7-9 лет (21-30 кг): 5 мл (200 мг)		15 мл (600 мг)	
	10-12 лет (31-40 кг): 7,5 мл (300 мг)		22,5 мл (900 мг)	
	старше 12 лет (более 40 кг): 7,5 - 10 мл (300-400 мг)		30 мл (1200 мг)	
	Таблетки:			
	от 6 до 12 лет (при массе тела больше 20 кг): 200 мг	внутрь до 4 р/сут с интервалом не менее 6 часов	800 мг	В инструкции не указана
	детям старше 12 лет: 200 мг	внутрь 3-4 р/сут с интервалом не менее 6 часов		
	суппозитории ректальные, [ДЛЯ ДЕТЕЙ]			
	3-9 мес (6,0 кг – 8,0 кг): по 1 суппозиторию (60 мг)	До 3 раз в течение 24 ч, не более 180 мг в сутки	30 мг/кг с интервалами между приемами препарата 6-8 ч	Не более 3 дней
	9 мес – 2 года (8,0 кг – 12,0 кг): по 1 суппозиторию (60 мг)	До 4 раз в течение 24 ч, не более 240 мг в сутки		
Кеторолак**	**Таблетки:**			
	дети старше 16 лет: 10 мг	внутрь до 4 р/сут	40 мг	5 дней
	Раствор для парентерального введения			
	старше 16 лет: 10-30 мг	в/в, в/м с интервалом не менее 6 часов	90 мг	2 дня

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Закрытые повреждения мягких тканей конечностей — это ушибы, растяжения или разрывы мышц и сухожилий без нарушения целостности кожи. Такие травмы часто возникают при падениях, занятиях спортом или бытовых несчастных случаях. Основные симптомы — боль, отёк, гематома и ограничение движений. В первые часы после травмы рекомендуется соблюдать принцип «ПОКР»: покой (избегать нагрузки на повреждённую конечность в течение 3–5 дней), охлаждение (прикладывать холод по 15 минут каждый час в течение первых 12–24 часов, не допуская прямого контакта льда с кожей), компрессия (эластичный бинт для уменьшения отёка) и возвышенное положение конечности (выше уровня сердца). В первые 3 дня следует избегать тепловых процедур, массажа, алкоголя и физических нагрузок. При сильной боли, невозможности опереться на конечность, выраженной деформации или быстро нарастающем отёке необходимо немедленно обратиться к врачу. Лечение в большинстве случаев консервативное: покой, обезболивание, физиотерапия и постепенное восстановление движений. При полных разрывах может потребоваться операция. Сроки восстановления зависят от тяжести повреждения — от 1–3 недель при лёгких ушибах до 6 месяцев и более при полных разрывах. Для профилактики повторных травм важно разминаться перед нагрузкой, использовать защитные приспособления и постепенно наращивать интенсивность тренировок. Данная информация носит ознакомительный характер и не заменяет консультацию врача.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала ВАШ

Рисунок 1. Визуальная аналоговая шкала боли (Aicher B., 2012)

Клинические рекомендации

Токсические и метаболические поражения нервной системы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**G31.2, G62.0, G62.1, G62.2, G63.2, G63.3, G63.8, G92, E51.2**
Возрастная группа:	**Взрослые**
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация клинических токсикологов России
- Российская ассоциация эндокринологов
- Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии
- Союз реабилитологов России
- Российское общество психиатров

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 12

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 14

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 28

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 31

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 31

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 38

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 52

2.1 Жалобы и анамнез 53

2.2 Физикальное обследование 53

2.3 Лабораторные диагностические исследования 55

2.4 Инструментальные диагностические исследования 58

2.5 Иные диагностические исследования 71

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 75

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 96

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 101

6. Организация оказания медицинской помощи 101

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....102

Критерии оценки качества медицинской помощи....102

Список литературы....103

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....141

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....147

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....149

Приложение Б. Алгоритмы действий врача....150

Приложение В. Информация для пациента....153

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....159

Список сокращений

ААЗ – алкоголь ассоциированные заболевания

АЗН – атрофия зрительного нерва

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ - аденозинтрифосфат

БСЭС – бессудорожный эпилептический статус

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБО – гипербарическая оксигенация

ГКС – глюкокортикостероиды (АТХ H02AB Глюкокортикоиды)

ГОМК – гамма-оксимасляная кислота

ДВИ – диффузно-взвешенные изображения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИКН - ингибиторы кальциневрина

ИПН – исследование проведения по нерву

иФНО - Ингибиторы фактора некроза опухоли

КТ – компьютерная томография

ЛСД – диэтиламид лизергиновой кислоты (нем. Lysergsäurediethylamid)

ЛФК – лечебная физкультура

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСЭП – острый симптоматический эпилептический приступ

ПАВ – психоактивные вещества

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПДСН – потенциал действия сенсорного нерва

ПНП – полинейропатия (полиневропатия)

ПНС – периферическая нервная система

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СЗА – синдром зависимости от алкоголя

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

США – Соединенные Штаты Америки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФОС – фосфорорганические соединения

ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа

ШКГ – шкала комы Глазго

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВ – энцефалопатия Вернике

ЭНМГ – стимуляционная электронейромиография (Электронейромиография стимуляционная одного нерва)

ЭМГ – игольчатая электромиография (Электронейромиография игольчатыми электродами (один нерв))

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЭЭГ с ФП – электроэнцефалография с функциональными пробами (Электроэнцефалография с нагрузочными пробами)

CHANTER – Cerebellar Hippocampal and Basal Nuclei Transient Edema with Restricted diffusion

DUDIT – Drug Use Disorders Identification Test

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery

FOUR – Full Outline of UnResponsiveness

MMSE – Mini-Mental State Examination

MNSI – The Michigan Neuropath Screening Instrument

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

NSS – Neuropathy Symptom Score

RCVS – reversible cerebral vasoconstriction syndrome

PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome

RUS-AUDIT – Russian Alcohol Use Disorders Identification Test

Термины и определения

Определения:

Абстинентный синдром (синдром отмены) – группа симптомов различного сочетания и степени тяжести, возникающих при полном прекращении приема вещества или снижении его дозы после неоднократного, обычно длительного и/или в высоких дозах употребления данного вещества. Начало и течение синдрома отмены ограничены во времени и соответствуют типу вещества и дозе, непосредственно предшествующей воздержанию (МКБ-10).

Алкогольная полинейропатия (полиневропатия) – поражение периферической нервной системы, вызванное употреблением алкоголя, обусловленное чаще всего алиментарной витаминной недостаточностью, прежде всего дефицитом витамина В1, и проявляющееся признаками симметричного поражения преимущественно дистальных отделов периферических нервов.

Алкогольная энцефалопатия – поражение головного мозга, вызванное употреблением алкоголя, проявляющееся церебральным симптомокомплексом в виде психических, неврологических и вегетативных расстройств различной степени тяжести, иногда сочетающегося с признаками миелопатии и полиневропатии. В зависимости от особенностей течения *алкогольная энцефалопатия* может быть острой в результате резкого нарушения метаболических процессов и хронической вследствие нейродегенерации, вызванной длительным систематическим употреблением алкоголя.

Амбивалентность – часто наблюдаемое противоречивое, двойственное отношение пациента, когда он в процессе мотивационного интервью с врачом или медицинским психологом озвучивает аргументы: как по отказу от употребления ПАВ и / или изменению частоты и / или количества употребляемых ПАВ, так и по сохранению привычного образа жизни (привычной модели употребления ПАВ, привычных частотно-количественных характеристик употребляемых ПАВ).

Диабетическая полинейропатия (полиневропатия) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета.

Мотивационное интервью – особый способ недирективного диалога между пациентом и специалистом медицинской организации с целью изучения мотивации пациента и повышения его готовности к отказу от употребления ПАВ или сокращение частоты и количества употребляемых ПАВ.

Мотивационное консультирование – клиническая беседа с пациентом, имеющим зависимость от ПАВ, направленная на формирование целеполагания в

отношении трезвости и повышение приверженности лечению. Метод базируется на идее, что люди более склонны изменять свои убеждения и поведение, если сами приходят к каким-либо выводам, а не когда им указывают, что нужно изменить. Представляет собой управляемый динамический процесс, направленный на выявление, анализ и преодоление амбивалентности в отношении значимых перемен путём задействования внутренней мотивации пациента с целью изменения проблемного поведения.

МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр.

Наркомания – заболевание, обусловленное зависимостью от наркотического средства или психотропного вещества (Федеральный закон от 08.01.98 N 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»).

Наркотические средства – вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой о наркотических средствах 1961 года (**в ред. Федерального закона от 19.05.2010 № 87-ФЗ; Федеральный закон от 08.01.98 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»).**

Новые потенциально опасные психоактивные вещества – вещества синтетического или естественного происхождения, включенные в Реестр новых потенциально опасных психоактивных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен (Федеральный закон от 08.01.98 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»).

Лекарственные полинейропатии (полиневропатии) – различные варианты токсических и дисметаболических полиневропатий, возникающих при длительном лечении некоторыми лекарственными препаратами.

Полинейропатия (полиневропатия) – термин, объединяющий отравления разными токсикантами, характеризующиеся множественным поражением периферических нервов.

Прекурсоры наркотических средств и психотропных веществ (прекурсоры) – вещества, часто используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных веществ, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Профилактическое консультирование – информирование пациента об имеющихся у него факторах риска хронических неинфекционных заболеваний и предоставление рекомендаций по изменению образа жизни.

Психоактивные вещества – это психотропные вещества, обладающие аддиктивными свойствами. ПАВ способны при однократном приеме вызвать положительные эмоциональные переживания, а при систематическом употреблении – физическую и психическую зависимость.

Психотропные вещества – вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, природные материалы, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о психотропных веществах 1971 года (Федеральный закон от 08.01.98 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»).

Синдром зависимости – сочетание соматических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление вещества или класса веществ начинает занимать первое место в системе ценностей индивидуума. Основной характеристикой синдрома зависимости является потребность (часто сильная, иногда непреодолимая) принять психоактивное вещество (которое может быть или не быть предписано врачом), алкоголь или табак. Имеет свои характерные симптомы, особенности развития и течения, определенные исходы (МКБ-10).

Синдром зависимости от алкоголя (алкогольная зависимость) – сочетание соматических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление алкоголя занимает первое место в системе ценностей больного. Синдром зависимости от алкоголя имеет характерные особенности развития, течения и исходы, которые определяются стойкими соматоневрологическими нарушениями, психической деградацией и наличием социальных проблем (МКБ-10).

Скрининг – индивидуальное и массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления тех, у кого предположительно имеется определённое заболевание и (или) фактор риска его появления.

Сопротивление – часто наблюдаемая негативная реакция пациента на чрезмерное давление врача или медицинского психолога при побуждении пациента к отказу от употребления ПАВ и / или изменению частоты и / или количества употребляемых ПАВ. При сопротивлении пациент может: отказываться от продолжения

взаимодействия; формально соглашаться с необходимостью отказа от употребления ПАВ, находясь в медицинской организации, но в дальнейшем придерживаться привычного поведения.

Токсикоманические вещества – психоактивные вещества, не включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации.

Токсикомания – зависимость от психоактивных веществ, кроме алкоголя, наркотических средств и психотропных веществ.

Токсическая миелопатия – поражение спинного мозга вследствие интоксикаций, сопровождающееся спинальными расстройствами.

Токсическая полинейропатия (полиневропатия) – поражение периферической нервной системы вследствие интоксикаций, сопровождающееся признаками поражения периферических нервов по полиневритическому типу.

Токсическая энцефалопатия – поражение головного мозга вследствие интоксикаций, сопровождающееся церебральными нарушениями.

Энцефалопатия – общее неинфекционное поражение головного мозга, при котором в связи с различными причинами (гипоксия, дисциркуляторные расстройства, травма головного мозга, дисметаболические процессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, нарушения содержания электролитов и др.) в нем развиваются дегенеративные процессы.

Симптомы:

Аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей, которые могут быть контактными (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванными движением (двигательная или кинезиогенная аллодиния).

Анестезия – полное нарушение отдельных или нескольких видов чувствительности (тактильной, температурной, проприоцептивной, вибрационной).

Бессудорожный эпилептический статус – клинико-электроэнцефалографический синдром, который проявляется внезапно развившимся сопором или комой, спутанностью сознания, мутизмом, психической замедленностью, автоматизмами.

Гипералгезия – повышенная чувствительность к болевым стимулам: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия).

Гиперестезия – повышенная чувствительность к различным стимулам (тактильным, тепловым, холодовым), не адекватная вызвавшему их раздражителю.

Гиперпатия – усиленное или измененное ощущение с эмоционально неприятным оттенком, которое может продолжаться после прекращения нанесения болевого, тактильного или температурного раздражения. При этом порог чувствительности может быть повышен.

Гипестезия – частичное нарушение отдельных или нескольких видов чувствительности (тактильной, температурной, проприоцептивной, вибрационной);

Дизестезия – патологическое неприятное ощущение, которое может возникать спонтанно или быть спровоцированным.

Острый симптоматический эпилептический приступ – эпилептический приступ, возникающий в ответ на острое токсическое, метаболическое, инфекционное или структурное повреждение головного мозга.

Парез – снижение силы мышц.

Парестезия – спонтанное или вызванное легким тактильным, термическим раздражением, движением ощущение в виде покалывания, ползания мурашек, сдавливания, стягивания в каком-либо участке тела.

Плегия – отсутствие движений в мышцах.

Спонтанная боль – боль, возникающая без какого-либо внешнего воздействия.

Диагностика:

Амплитуда М-волны – один из показателей ЭНМГ (ИПН), косвенно отражающий количество фасцикул в стволе двигательного нерва, которые способны к проведению нервного импульса.

Амплитуда потенциала действия сенсорного нерва – один из показателей ЭНМГ (ИПН), характеризующий функциональное состояние сенсорного нерва.

Латентность F-волны - один из показателей ЭНМГ (ИПН) отражающий скорость проведения нервного импульса в проксимальных отделах периферических нервов верхних и нижних конечностей.

Электронейромиография стимуляционная одного нерва (ЭНМГ) / синоним – исследование проведения по нерву (ИПН) – метод функциональной диагностики, оценивающий наличие и степень выраженности поражения моторной и сенсорной порций периферического нерва.

Электроэнцефалография – запись электрической активности головного мозга с помощью электродов, расположенных на поверхности головы, если не указано иное.

Электроэнцефалография с нагрузочными (функциональными) пробами– регистрация и анализ ЭЭГ во время выполнения любого воздействия, направленного на изменение ЭЭГ-активности во время регистрации ЭЭГ[1].

Эпилептиформная активность (синоним – эпилептиформный разряд, эпилептиформный паттерн) – электроэнцефалографические графоэлементы или их сочетания (паттерны), регистрируемый в промежутках между или во время эпилептического приступа[2].

DUDIT (англ. Drug Use Disorders Identification Test) – тест для выявления расстройств, связанных с употреблением наркотических веществ и психотропных препаратов

RUS-AUDIT (англ. Russian Alcohol Use Disorders Identification Test) – адаптированная и валидизированная для Российской Федерации версия теста AUDIT по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

Лечение:

Лечебная физкультура – группа методов медицинской реабилитации, характеризующихся воздействием на пациента с помощью физических упражнений.

Хирургическое лечение – метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Уровень достоверности доказательств – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

---

[1] К таким воздействиям относят: пробы с закрыванием глаз, гипервентиляцией, фотостимуляцией; сенсорную стимуляцию (акустическую, соматосенсорную или болевую) а также введение лекарственных препаратов. Выбор функциональной пробы обусловлен клиническим показанием. При регистрации ЭЭГ с нагрузочными пробами у больных с нарушением бодрствования чаще всего используют болевую стимуляцию для оценки реактивности ЭЭГ и введение противоэпилептических препаратов при подозрении на бессудорожный эпилептический статус.

[2] Эпилептиформный графоэлемент должен удовлетворять как минимум 4 из 6 критериев: 1) ди- или трифазная острая волна или спайк, 2) отличие периода волны от фоновой активности (меньше или больше периода волн в фоне), 3) асимметрия формы волны: круто нарастающая восходящая фаза и менее крутая нисходящая, 4) за острой волной следует связанная с ней медленная волна, 5) эпилептиформный разряд нарушает структуру фоновой активности, 6) расположение негативной и позитивной фаз потенциала предполагает наличие источника в веществе головного мозга, соответствующего радиальному, косому или тангенциальному диполю.

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Токсическое и метаболическое поражение нервной системы разнородно по причине развития, уровню поражения, соответственно, клиническим проявлениям. Условно можно выделить поражение ЦНС и ПНС.

1.1.1. Токсическое поражение нервной системы

1.1.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

Поражение ЦНС включает алкогольную и токсическую энцефалопатии, а также обратимые синдромы – синдром задней обратимой энцефалопатии и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции.

Алкогольная энцефалопатия – поражение головного мозга, вызванное употреблением алкоголя, проявляющееся церебральным симптомокомплексом в виде психических, неврологических и вегетативных расстройств различной степени тяжести, иногда сочетающегося с признаками миелопатии и полиневропатии. Может быть острой в результате резкого нарушения метаболических процессов и хронической вследствие нейродегенерации, вызванной хронической алкогольной интоксикацией [1].

Энцефалопатия Вернике (Гайе-Вернике)[3] – угрожающее жизни заболевание, вызванное острым или хроническим дефицитом тиамина, сопровождающееся отеком ствола головного мозга с развитием общемозговых и/или очаговых симптомов повреждения центральной нервной системы, и требующее незамедлительного лечения с целью предотвращения развития тяжелой инвалидизации и смерти [2].

Токсическая энцефалопатия – термин, объединяющий структурно-функциональные церебральные нарушения вследствие воздействия различных токсикантов, характеризующиеся комплексом психоневрологических и

[3] Энцефалопатия Вернике может быть алкогольного и неалкогольного генеза

соматовегетативных расстройств [3]. В зависимости от нейротоксиканта выделяют несколько видов токсических энцефалопатий:

1) вызванная лекарственными препаратами;

2) вызванная наркотическими средствами и психотропными веществами;

3) вызванная металлами;

4) вызванная растворителями и промышленными токсинами.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) – клинико-радиологический синдром с острым или подострым развитием неврологических симптомов (головная боль, нарушение зрения, судороги, нарушение сознания), связанных с преимущественным поражением белого вещества задних отделов головного мозга [4,5].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) – собирательный термин, применимый для описания патологических состояний со схожей клинико-радиологической картиной, которая характеризуется остро возникающей громоподобной головной болью и обратимой сегментарной (мультифокальной) констрикцией церебральных артерий [6].

1.1.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

При поражении ПНС преобладают ПНП – алкогольная, лекарственная (***см. 1.5 Классификация заболевания или состояния***) и вызванная другими токсичными веществами. Токсические ПНП являются вторичными аксональными, по скорости нарастания симптоматики могут быть как острыми / подострыми, так и хроническими[4] [7].

Полинейропатия (полиневропатия) – термин, объединяющий отравления разными токсикантами, характеризующиеся множественным поражением периферических нервов [7].

1.1.2. Метаболическое поражение нервной системы

1.1.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

Поражение ЦНС может наступить при развитии электролитных нарушений (включая гипо- и гипернатриемию, гипо- и гиперкальциемию), эндокринных нарушений (включая гипо- и гипергликемию, гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперкортицизм), нарушений функции внутренних органов (печеночная энцефалопатия, уремическая энцефалопатия, гиперкапническая энцефалопатия), дефиците витаминов (включая

[4] Классификация ПНП: первичные и вторичные, аксональные и демиелинизирующие, острые / подострые и хронические [7]

неалкогольную энцефалопатию Вернике), септических (сепсис, септический шок) и аноксически-ишемических состояниях (остановка сердца, шок) [8]. Изменения могут протекать в виде обратимых синдромов – синдром задней обратимой энцефалопатии и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции.

1.1.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

При поражении ПНС преобладают ПНП – диабетическая и при других эндокринных болезнях и нарушениях обмена веществ. Метаболические ПНП являются вторичными аксональными, по скорости развития симптоматики – по скорости нарастания симптоматики могут быть как острыми / подострыми, так и хроническими [5] [7].

Диабетическая нейропатия – наиболее распространенное хроническое осложнение СД, представляющее собой гетерогенную группу состояний, поражающих различные части нервной системы и представленных различными клиническими проявлениями [9].

Диабетическая полинейропатия (полиневропатия) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [10].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1. Этиология токсического поражения нервной системы

Нейротоксичность **–** свойство химических веществ или физических агентов (***нейротоксикантов***, ***веществ нейротоксического действия)*** повреждать структуру и / или функцию ЦНС / ПНС. Токсическое воздействие может быть ***прямым*** – вследствие непосредственного воздействия вещества, ***опосредованным*** – при повреждении других органов и систем; острым и хроническим. ***Путь попадания в организм*** – через рот, ингаляционно, через кожу, инъекционно, при укусе или несколькими путями. Вещества прямого нейротоксического действия могут вызывать ***функциональные*** или ***органические*** нарушения [3].

1.2.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

I. Алкогольная энцефалопатия

Алкоголь, принятый натощак, достигает максимальной концентрации в крови через 40-80 минут, время полной резорбции длится 45 минут - 3 часа, фаза элиминации - 5-12

[5] Классификация ПНП: первичные и вторичные, аксональные и демиелинизирующие, острые / подострые и хронические [7]

часов. Выраженность токсического действия этанола зависит от количества и скорости введения алкоголя, а также от индивидуальной чувствительности. Заметные клинические проявления интоксикации наступают при содержании чистого этанола в крови 1,5 г/л, выраженные – при 3,5 г/л. Средняя смертельная доза составляет 4-8 г/л, может достигать 12 г/л [11].

Токсическое действие этилового спирта обусловлено его токсическими свойствами, а также нарушениями обмена, возникающими под влиянием продуктов биотрансформации этанола, в первую очередь ацетальдегида. Значительные изменения при алкогольной интоксикации претерпевает обмен катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, ГАМК в тканях мозга. Этанол обладает ангиотоксическим действием. Мозговые расстройства усугубляют гипоксия, метаболический ацидоз и электролитные сдвиги. Существенное влияние на развитие алкогольной энцефалопатии при токсическом поражении печени алкогольной этиологии оказывает свободный аммиак, у пациентов с печеночной недостаточностью развивается выраженная неврологическая симптоматика в виде угнетения когнитивных функций, возбуждения, а затем и торможения ЦНС, судорог [12, 13].

При ХАИ в плазме крови снижается содержание ионов цинка и магния, увеличивается концентрация кортизола и резко активируются процессы ПОЛ, что изменяет течение нейротрансмиттерных процессов в ЦНС, приводит к изменениям содержания внутриклеточного кальция, дисбалансу возбуждающих и тормозных медиаторных систем, росту содержания эндопероксидов, апоптозу нейронов, демиелинизации и к атрофии коры головного мозга [13–15]. Поражение нервной системы при ХАИ связано как с прямым токсическим действием этанола и его метаболитов, так и с возникающим каскадом патологических процессов в результате дефицита нутриентов, в первую очередь, тиамина [16–19].

Энцефалопатия Вернике (Гайе-Вернике)

Самая высокая распространенность энцефалопатии Вернике зафиксирована среди пациентов с СЗА, возникает на фоне дефицита тиамина, в том числе и вследствие недоедания [20–22].

II. Токсическая энцефалопатия

Острая токсическая энцефалопатия развивается вследствие нарушения микроциркуляции, гипоксии, отека головного мозга [3].

Токсическая энцефалопатия, вызванная лекарственными препаратами

В таблице 1 представлена группа лекарственных препаратов, в большей степени обладающих свойством нейротоксичности [23–25].

Таблица 1. Лекарственные препараты, обладающие нейротоксичностью

Группа препаратов	**Препараты**
Антибактериальные препараты системного действия	Карбапенемы (эртапенем**; имипенем+циластатин**; меропенем**; дорипенем), Антибиотики гликопептидной структуры (ванкомицин**; тейкопланин, и телаванцин**), липопептиды (АТХ J01XX Прочие антибактериальные препараты) (Даптомицин**), макролиды (азитромицин**); эритромицин; кларитромицин**), оксазолидиноны (АТХ J01XX Прочие антибактериальные препараты) (линезолид**), линкозамиды (клиндамицин**), полимиксины (колистиметат натрия), тетрациклины, хлорамфеникол**, Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**, фторхинолоны (ципрофлоксацин**), метронидазол**, нитрофурантоин, цефалоспорины (АТХ J01D Другие бета-лактамные антибактериальные препараты) (цефотаксим; цефтазидим**; цефепим**; цефтриаксон**; цефазолин**), пенициллины (АТХ J01C Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины) бензилпенициллин**; пиперациллин+тазобактам; бензилпенициллин**), аминогликозиды (гентамицин**, стрептомицин**, амикацин**, канамицин** и тобрамицин**), прочие антибактериальные препараты (линезолид**)
Противовирусные препараты системного действия	Ацикловир, антиретровирусная терапия (Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы; ингибиторы интегразы; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз**, рилпивирин); ингибиторы протеаз)
Противогрибковые препараты системного действия	Вориконазол**, флуконазол**, позаконазол**, итраконазол, амфотерицин В**, тербинафин
Противотуберкулёзные препараты	Изониазид**; этамбутол**; циклосерин**
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	Производные хинолина и родственные соединения (празиквантел**), прочие препараты, применяемые в дерматологии (ивермектин), производные тетрагидропиримидина (пирантел**)
Противомалярийные препараты	Мефлохин**, гидроксихлорохин**, метамизол натрия+хинин
Химиотерапия	Препараты платины (цисплатин**; оксалиплатин**; карбоплатин**), неларабин**, винкристин**, эрибулин**, таксаны (паклитаксел**; доцетаксел**; кабазитаксел**), ингибиторы протеасомы (бортезомиб**, карфилзомиб** и иксазомиб**), антиангиогенные (АТХ L04AX Другие

	иммунодепрессанты) (леналидомид** и помалидомид**), ингибиторы контрольных точек (АТХ L01XC Моноклональные антитела) (ипилимумаб** и тремелимумаб (АТХ L01FX Другие моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство), пембролизумаб** и ниволумаб**), метотрексат**, терапия CAR Т-клетками, моноклональные антитела (алемтузумаб**, ритуксимаб**, брентуксимаб ведотин**
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	Голимумаб**, инфликсимаб**
Ингибиторы кальциневрина (ИКН)	Такролимус **
Анксиолитики (транквилизаторы)	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**, производные бензодиазепина
Противоэпилептические препараты	Вальпроевая кислота**, фенобарбитал**, фенитоин**, карбамазепин**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	Ацетилсалициловая кислота**, парацетамол**, индометацин, мелоксикам
Миорелаксанты	Баклофен**
Антихолинэстеразные средства	Ривастигмин**
Антихолинергические средства	Группа
Витамины и Минеральные добавки	Пиридоксин** (В6), цианокобаламин** (В12), витамин Е, Тиамин** (В1)
Сердечные гликозиды	Дигоксин**
Антиаритмические препараты, класс III	Амиодарон**
Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	Теофиллин (ксантины)
Адсорбирующие кишечные препараты	Препараты висмута
Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта	Метоклопрамид**
Местные анестетики	Лидокаин**

Антисептик (АТХ D01 Противогрибковые препараты, применяемые в дерматологии)	Салициловая кислота**
Статины (АТХ С10АА Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)	Группа

Токсическая энцефалопатия, вызванная наркотическими средствами и психотропными веществами.

В РФ Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю, утвержден постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 г. № 681.

Механизмы нейротоксичности сводятся к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и апоптозу клетки [26]. Энцефалопатия, вызванная интоксикацией, **опиоидами** является токсико-гипоксической (снижение уровня бодрствования, угнетение дыхательного центра), **героином** – связана с вакуольной дегенерацией белого вещества мозжечка, затылочных долей, внутренней капсулы, мозолистого тела [27], **метадоном** – связана с некрозом вследствие нарушения структуры и функции митохондрий белого вещества полушарий головного мозга и мозжечка, теменно-затылочной коры, гиппокампа, бледного шара [28–30]. Основным механизмом действия **амфетамина** является высвобождение катехоламинов (дофамина, норадреналина и серотонина из пресинаптических окончаний), что приводит к гиперадренергическому состоянию, а образование свободных радикалов кислорода приводит к образованию токсичных метаболитов дофамина и серотонина, и разрушению нейронов [31, 32]. **Метамфетамин** оказывает примерно в два раза более сильное воздействие, чем амфетамин. Добавление дополнительной метильной группы к концевому амину значительно повышает стимулирующее действие на ЦНС [33]. **Катиноны** нарушают обмен норэпинефрина, дофамина и серотонина, что приводит к росту их концентрации в синаптической щели и оказывает психостимулирующее и галлюциногенное действие. **Синтетические катиноны** (т. н. «соли»: α-пирролидиновалерофенон, мефедрон, клефедрон и др.) являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина, а также дофамина и норадреналина [34]. **Прекурсоры ГОМК** – 1,4-бутандиол и γ-бутиролактон оказывают угнетающее действие на ЦНС и обладают эйфорическим и снотворными эффектами. Выраженность токсического эффекта зависит от прямого действия ГОМК (концентрация в плазме крови) [34–37] или опосредованного (через превращение ГОМК в ГАМК). ГОМК оказывает воздействие и на

другие нейромедиаторные системы, в частности, дофамин-, серотонин-, ацетилхолин- и норадреналинергическую [35–37].

Токсическая энцефалопатия, вызванная металлами

Нейротоксичными в разной степени считаются более 20 металлов [38]:

1. ***Эссенциальные (жизненно необходимые)*** – в норме присутствуют в организме, но при их накоплении проявляется токсический эффект (железо, кобальт, марганец, медь, цинк).
2. ***Условно эссенциальные*** – присутствуют в организме, их роль не определена (ванадий, литий, никель, фтор).
3. ***Токсичные*** – отсутствуют в организме или находятся в минимальном количестве, и при увеличении приводят к проявлениям токсичности (алюминий, кадмий, метилртуть, мышьяк, ртуть, свинец, таллий, уран, сурьма, барий).

Механизмы нейротоксичности металлов в основном сводятся к окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции, а при хроническом отравлении происходит отложение патологических белков с последующей нейродегенерацией [39–55].

Токсическая энцефалопатия, вызванная растворителями и промышленными токсинами

Органические растворители и спирты попадают в организм при вдыхании их летучих паров, или через кожу и слизистые оболочки. Легко проникают через гематоэнцефалический барьер (липофильны) и, разрушая миелиновую оболочку нейронов, приводят к диффузному повреждению белого вещества головного мозга [49, 56] в перивентрикулярных / подкорковых областях, в некоторых случаях - лёгкую атрофию коры головного мозга [57, 58]. Длительное или чрезмерное воздействие органических растворителей может приводить к развитию энцефалопатии [58, 59].

Пестициды, включая фосфорорганические соединения. Механизм нейротоксичности пестицидов связан с митохондриальной дисфункцией и окислительным стрессом [60].

III. Обратимые синдромы

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – вазогенный отек белого вещества головного мозга, симметричный, наиболее часто распространен в пределах белого вещества теменных, затылочных и височных долей. К нему приводят нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, артериальная гипертензия, превышающая пределы ауторегуляции церебрального кровотока, а также синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [61, 62]. ***PRES*** обусловлен приемом лекарственных или наркотических средств (20–60% случаев): иммунодепрессанты, (циклоспорин**,

такролимус**, метотрексат**, сиролимус и т.д.), противоопухолевые препараты (цитарабин**, цисплатин**, гемцитабин**, оксалиплатин**, бевацизумаб**, ипилимумаб** и другие), ингибиторы протеинкиназы (сорафениб**, сунитиниб** и другие), эпоэтин бета**, индинавир, ивабрадин**, метилпреднизолон** в высоких дозах, иммуноглобулины, (контрастные средства (для коронарной или церебральной ангиографии); амфетамин, кокаин, синтетические катионы, мефедрон [61]; такими клиническими состояниями как: артериальная гипертония (криз), преэклампсия, эклампсия, инфекция / сепсис / шок, аутоиммунные заболевания, состояние после химиотерапии, трансплантации, включая трансплантацию костного мозга или стволовых клеток [4,5,8,63].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (RCVS) – патогенез однозначно не установлен, предполагают наличия триггера и предрасположенности организма (дисрегуляция тонуса церебральных артерий, симпатическая гиперактивность, чрезмерный оксидантный стресс, повреждение гематоэнцефалического барьера, измененная тригеминоваскулярная ноцицепция, генетическая предрасположенность, половые гормоны и воспаление [6, 8, 63]**;** ведущими механизмами являются нарушение сосудистого тонуса и эндотелиальная дисфункция [64], вызван приемом лекарственных или наркотических средств (60% больных), возникает «спонтанно» (40% больных) [65]. Лекарственные средства: глюкокортикоиды, варениклин, микофеноловая кислота**, арипипразол, тразодон, ингибиторы интерлейкина (эренумаб, устекинумаб** и тоцилизумаб**), лейпрорелин**, анастрозол**, а также лекарства, относящиеся к триптанам, селективным ингибиторам обратного захвата серотонина [66–68]. Наркотические средства: синтетические катиноны, каннабимиметики, кокаин и никотин. Клинические состояния: операция на сосудах головного мозга (в том числе, эндартерэктомия каротидная) у генетически предрасположенных к этому лиц, эклампсия / преэклампсия, мигрень, гиперкальциемия, порфирия, феохромоцитома, переливание эритроцитов и т.д.

1.2.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

I. Алкогольная полинейропатия

Алкогольная ПНП – симметричная сенсорная ПНП, моторная ПНП развивается на более поздних этапах заболевания. В основе – аксональная дегенерация, в меньшей степени страдает миелиновая оболочка. Аксональная дегенерация обусловлена непосредственным воздействием токсичных метаболитов алкоголя на нервное волокно и дефицитом витаминов группы В (в первую очередь тиамина). Последнее вызвано скудным и

однообразным питанием больного, а также нарушением резорбции витамина B_1 вследствие гастроэнтерита. Возможно влияние генетических, аутоиммунных, возрастных и др. [69–71].

II. Лекарственная полинейропатия

Лекарственная ПНП – поражение ПНС в результате действия химического вещества, применяемого для профилактики, лечения или диагностики определенных заболеваний [72]. В основе – аксональная дегенерация, сегментарная демиелинизация и нейронопатия, возникающие вследствие ковалентной модификации ДНК нейронов, повреждения органелл, внутриклеточного воспаления, нарушения аксонального транспорта и каналопатий [73]. Препараты, обладающие нейротоксичностью, представлены в таблице 1. Лекарственные препараты, обладающие нейротоксичностью раздела *1.2.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы*.

III. Полинейропатия, вызванная другими токсичными веществами

Полинейропатия, вызванная наркотическими средствами и психотропными веществами

Поражение ПНС при наркомании чаще всего возникает на фоне в/в употребления опиоидов и носит многофакторный характер [74]. Механизм нейротоксичности – отсроченная демиелинизация вследствие гипоксии и воспаления.

Полинейропатия, вызванная металлами

Механизм см. раздел *1.2.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы, Токсическая энцефалопатия, вызванная тяжёлыми металлами*

Высокая нейротропность мышьяка, марганца, ртути, свинца обусловлена способностью этих металлов накапливаться в нервной ткани и нарушать процессы метаболизма мозга. Отравления ***марганцем и ртутью*** сопровождаются угнетением холинэстеразы, а также значительными сдвигами в обмене катехоламинов и серотонина. ***Свинец*** циркулирует в крови в виде коллоидов фосфата и альбумината, депонируется в костях, печени, почках, в меньшей степени – в селезенке и головном мозге, характерны сдвиги в метаболизме порфиринов (цитотоксическое действие). ***Соединения мышьяка*** активно взаимодействуют с сульфгидрильными группами тиоктовой кислоты (вызывая нарушения пировиноградной кислоты) и проникает в соединительно-тканные оболочки периферических нервов [75].

Полинейропатия, вызванная растворителями и промышленными токсинами

Органические растворители и спирты. В основе развития токсической реакции лежат нарушения пластического и энергетического обмена, а также генерирования, проведения, передачи нервного импульса [57].

Пестициды, включая фосфорорганические соединения. Большинство ФОС действуют как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, что приводит к накоплению ацетилхолина и беспорядочной передаче нервных импульсов (перевозбуждение, судороги, а затем – паралич). Выделяют четыре класса опасности пестицидов: **I класс** – сильнодействующие или чрезвычайно опасные вещества, большая часть из которых давно запрещена к применению (Дихлордифенилтрихлорэтан); **II класс** – высокотоксичные или опасные вещества, которые показали высокую эффективность в борьбе с вредителями, но их нужно вносить нормировано с использованием всех мер безопасности (Децис, Базудин, Би-58); **III класс** – среднетоксичные или умеренноопасные пестициды (Ротенон, Дикват, Тетраметилтиурамдисульфид); **IV класс** – малотоксичные или малоопасные пестициды, включают инсектициды (Бордосская смесь), биопрепараты [76].

Полинейропатия, вызванная животными и растительными ядами

Нейротоксичностью обладает яд некоторых рептилий, членистоногих и кишечнополостных – механизм в основном связан с нарушением нервно-мышечной передачи (пауки, контакт с медузой), а также нарушению свертывающей системы крови (укус скорпиона). Нейротоксины могут попадать в организм человека при употреблении рыбы или морепродуктов, птицы, различных растений, а также продуктов консервации. Токсичны грибы, выросшие в экологически неблагоприятных зонах [77].

1.2.2. Этиология метаболического поражения нервной системы

Метаболическая энцефалопатия – церебральные последствия дисфункции органов, т.е. вторичный процесс по отношению к метаболическому нарушению, часто – многофакторный по этиологии [8].

1.2.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

I. Электролитные нарушения

Электролитные нарушения возникают вследствие дисбаланса между поступлением, выведением и/или регуляцией ионов [8,63]:

1. **Натрий (Na^+):**

Гипонатриемия: синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (синдром Пархона), психогенная полидипсия, первичная (болезнь Аддисона) и вторичная надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, рвота/диарея, диуретики.

Гипернатриемия: дегидратация, несахарный диабет (центральный или нефрогенный), декомпенсация сахарного диабета, избыток соли.

2. **Калий (K^+):**

Гипокалиемия: диарея, злоупотребление диуретиками и слабительными средствами, гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, периодический мышечный гипокалиемический паралич.

Гиперкалиемия: почечная недостаточность, рабдомиолиз, первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона), метаболический ацидоз, абсолютная инсулиновая недостаточность/декомпенсация СД 1 типа.

3. Кальций (Ca^{2+}):

Гипокальциемия: гипопаратиреоз, синдром «голодных костей» после паратиреоидэктомии, дефицит витамина D или резистентность к витамину D, гипомагниемия.

Гиперкальциемия: гиперпаратиреоз, злокачественные опухоли, гранулематозные заболевания (саркоидоз), тиазидные диуретики.

4. Магний (Mg^{2+}):

Гипомагниемия: СЗА, мальабсорбция, диарея, острый панкреатит.

Гипермагниемия: почечная недостаточность, передозировка препаратов магния.

Электролитный дисбаланс приводит к комплексному поражению ЦНС через осмотические, мембранные, нейротрансмиссивные и метаболические механизмы [78–81].

II. Эндокринные нарушения

К эндокринным нарушениям, приводящим к повреждению нервной системы, относят гипо- и гипергликемию, гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперкортицизм.

Гипергликемия – повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л, в зависимости от этиологических факторов выделяют:

1) алиментарную (постпрандиальная, физиологическая);

2) стрессовую;

3) при патологической гиперпродукции контринсулярных гормонов;

4) при СД по причине абсолютной и (или) относительной недостаточности инсулина [82].

Сахарный диабет 1 типа (СД 1) – полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция ß-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [83]. СД 1 развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения ß-клеток поджелудочной железы. Триггерами могут являться инфекционные и неинфекционные факторы [84–86].

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) многофакторное заболевания, в основе нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность [83].

Гипогликемия [87] в большинстве случаев является результатом передозировки ряда сахароснижающих препаратов, другие причины – инсулинома, эндокринные заболевания (дефицит гормона роста или надпочечниковая недостаточность), фульминантный гепатит или терминальная стадия хронической болезни почек (вследствие нарушения глюконеогенеза). У здоровых лиц симптомы гипогликемии развиваются при концентрации глюкозы менее 3 ммоль/л. Головной мозг зависит от глюкозы как основного источника АТФ, так как не способен синтезировать или запасать её в значительных количествах. Повреждение ЦНС при гипогликемии – результат каскада процессов: энергетического коллапса, эксайтотоксичности, окислительного стресса и воспаления. Наиболее чувствительны к гипогликемии кора больших полушарий, гиппокамп, базальные ганглии и ствол мозга [88].

Дисфункция щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз) оказывает значительное влияние на ЦНС через дисбаланс тиреоидных гормонов (Т3 и Т4).

Гипертиреоз характеризуется избытком тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) вследствие болезни Грейвса, оказывает комплексное воздействие на ЦНС, увеличивая потребление кислорода и продукцию активных форм кислорода, дисбаланс между генерацией которых и антиоксидантной защитой приводит к ПОЛ и белков нейронов [89]. Хронический гипертиреоз ассоциирован со снижением нейрогенеза и атрофией гиппокампа, что в конечном итоге проявляется когнитивным дефицитом [90]. При *врожденным гипотиреозе* [91] дефицит тиреоидных гормонов в критические периоды развития (внутриутробно или в раннем детстве) приводит к нарушению нейрогенеза, миграции нейронов, синаптогенеза и миелинизации, что проявляется задержкой умственного и моторного развития.

При **гиперкортицизме** вследствие кортикотропином гипофиза/болезни Иценко-Кушинга и иных АКТГ-секретирующих опухолей, а также кортикостером надпочечников поражение ЦНС включает атрофию гиппокампа, префронтальной коры и миндалевидного тела, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию, эксайтотоксичность и нейровоспаление [92].

При **гипокортицизме** (надпочечниковой недостаточности) вследствие болезни Аддисона поражение ЦНС развивается в результате сложного взаимодействия метаболических, сосудистых, воспалительных и нейрохимических механизмов, вызванных дефицитом кортизола. Утрата противовоспалительного действия кортизола усиливает выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) в мозге. Хроническое

воспаление ведет к повреждению нейронов и глиальных клеток, способствуя нейродегенерации. Кортизол поддерживает нейропротективную роль астроцитов и регулирует активность микроглии. В условиях дефицита кортизола происходит потеря метаболической поддержки (астроциты) и неконтролируемое нейровоспаление (микроглия) [93].

III. Недостаточность функции внутренних органов

Наиболее распространёнными патологическими состояниями являются [8, 63]:

печеночная энцефалопатия – при острой или хронической печеночной недостаточности,

уремическая энцефалопатия – при почечной недостаточности

гиперкапническая энцефалопатия – при острой дыхательной недостаточности (при терминальной стадии хронической обструктивной болезни лёгких, дисфункции диафрагмы).

IV. Энцефалопатия, связанная с дефицитом витаминов

Ряд дефицитарных состояний вызывают неврологические нарушения [8, 63]:

тиамина (витамина B1): энцефалопатия Вернике;

ниацина (витамина B3 или PP): пеллагрическая энцефалопатия;

пиридоксина (витамина B6): полинейропатия, спутанность сознания, судороги;

цианокобаламина (витамина B12): фуникулярный миелоз;

аскорбиновой кислоты (витамина C): цинга;

токоферола (витамина E): мозжечковые нарушения, миодистрофии.

Из дефицитарных состояний наиболее распространённой является **энцефалопатия Вернике**, которая может быть неалкогольной. Факторами риска развития дефицита витамина B1 являются бариатрические операции, такие как шунтирование желудка по Ру (обход двенадцатиперстной и тощей кишки, которые являются основными местами всасывания витамина B1) [94–98], алиментарная недостаточность, нарушение всасывания тиамина в ЖКТ, неукротимая рвота, уменьшение депонирования витамина B1 вследствие заболеваний печени, а также хронический гемодиализ и заболевания щитовидной железы [99].

V. Септическая энцефалопатия

Сепсис-ассоциированная энцефалопатия, менингит / энцефалит развиваются у пациентов с сепсисом, септическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом, острым панкреатитом [8, 63].

VI. Аноксически-ишемическая энцефалопатия

Гипоксически-ишемическое повреждение мозга, отсроченная постгипоксическая лейкоэнцефалопатия развиваются у пациентов с острой сердечной недостаточностью, после остановки сердца, развития шока [8, 63].

! Среди метаболических энцефалопатий следует в экстренном порядке исключить гипогликемию и энцефалопатию Вернике, поскольку эти 2 состояния являются жизнеугрожающими и требуют коррекции в экстренном порядке для предотвращения развития неврологических последствий [8]**.**

1.2.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

I. Диабетическая полиневропатия

Оксидативный стресс, метаболические нарушения, микроангиопатия и другие факторы, связанные с гипергликемией, разрушают нормальную структуру и функцию нервных клеток и приводят к нейрональной демиелинизации и повреждению нейронов, которые являются основными причинами развития периферической нейропатии [100,101].

Ранее исследования, направленные на понимание патогенеза диабетической нейропатии, были сосредоточены на оценке роли повышенных концентраций глюкозы [102]. В полиоловом пути альдозоредуктаза превращает избыток глюкозы в сорбит, что в последующем снижает активность натрий-калиевой (Na-K) аденозинтрифосфатазы (АТФазы), истощает запасы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и способствует образованию активных форм кислорода. Избыток глюкозы попадает в гексозаминовый путь, приводя к образованию побочных продуктов воспаления и активации протеинкиназы С, что усиливает инсулинорезистентность, нарушает активность факторов роста и обусловливает изменение тонуса сосудов.

Важный вклад в патогенез могут вносить конечные продукты гликирования (КПГ) и их рецепторы (рКПГ), активация которых приводит к воспалению, накоплению активных форм кислорода и нарушению кровоснабжения периферических нервов. Накопление КПГ в нейрофиламентах и микротрубочках нервов препятствует аксональному транспорту, в то время как образование КПГ на миелиновой оболочке приводит к локальной демиелинизации. Кроме того, воздействие КПГ на артериолы увеличивает их проницаемость, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и усиливает уровень оксидативного стресса, что в конечном итоге приводит к ишемии нервов из-за изменения плотности базальной мембраны, дисфункции перицитов и образованию артериовенозных шунтов [103].

У лиц с СД 1 типа при снижении уровня инсулина нарушается функция Na^+/K^+-АТФазы, что приводит к дисфункции нейронов, оксидативному стрессу, отеку аксонов и апоптозу [103]. Инсулинорезистентность при СД 2 типа аналогичным образом может снижать антиоксидантную активность, что способствует митохондриальной дисфункции и апоптозу нейронов [104]. Кроме того, в условиях сопутствующей дислипидемии

свободные жирные кислоты подвергаются активному β-окислению – деградация жирных кислот в митохондриальном матриксе путем окислительного цикла реакций. Трансформация ацетилкофермента А приводит к значительному увеличению содержания ацилкарнитинов, токсичных для нейронов и шванновских клеток [105].

II. Полинейропатии при других эндокринных болезнях и нарушениях обмена веществ

1. Другие нарушения регуляции глюкозы и внутренней секреции поджелудочной железы [106–108]

Этиология – см. раздел Гипогликемия (*1.2.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы*)**.**

Поражение ПНС на фоне гипогликемии — возможное осложнение, особенно при длительной или тяжелой гипогликемии [109]. Среди основных патогенетических механизмом выделяют энергетическое голодание нейронов за счет дефицита глюкозы, который нарушает работу Na^+/K^+-АТФазы, что приводит к дисфункции мембранного потенциала и аксонального транспорта, накоплению свободных радикалов и оксидативному стрессу; ишемические и сосудистые нарушения, а также прямой нейротоксическое действие, обусловленное нарушением синтеза миелина с последующей демиелинизацией и аксональной дегенерацией на фоне длительного выраженного дефицита глюкозы.

2. Болезни щитовидной железы [110]

Дефицит тиреоидных гормонов при гипотиреозе приводит к нарушению метаболизма в периферических нервах, накоплению муцина в периневрии и фокальной демиелинизации, что вызывает компрессию нервов и замедление скорости проведения импульсов [111].

При тиреотоксикозе избыток тиреоидных гормонов ускоряет скорость метаболических реакций, что приводит к повышенному потреблению кислорода и энергии нервными клетками, а, следовательно, к окислительному стрессу (накопление свободных радикалов, повреждающих мембраны нейронов и шванновских клеток); дефициту АТФ и гипокалиемии, связанная с активацией Na^+/K^+-АТФазы, и как следствие к нарушению нервно-мышечной передачи [112].

3. Нарушения других эндокринных желез

Избыток кортизола при **гиперкортицизме** усиливает глюконеогенез и инсулинорезистентность, приводя к хронической гипергликемии, что активирует патологические пути, аналогичные диабетической нейропатии (полиоловый путь,

окислительный стресс и др.). Кортизол усиливает катаболизм белков, включая структурные компоненты нервов, что приводит к демиелинизации и аксональной дегенерации, а также нарушает синтез нейротрофических факторов (NGF, BDNF), критических для выживания и регенерации нервов [113, 114].

4. Нарушения обмена веществ

Патогенез ПНП при дефиците витаминов связан с нарушением метаболических процессов в периферических нервах, приводящим к структурным и функциональным повреждениям аксонов, миелиновых оболочек и тел нейронов. Основную роль играют витамины группы В (B_1, B_6, B_{12}), а также витамин D, которые участвуют в энергетическом обмене, синтезе миелина и защите нервных волокон от токсических воздействий. Так, например, дефицит B_{12} приводит к накоплению токсичных метаболитов — метилмалоновой кислоты и гомоцистеина, которые вызывают демиелинизацию нервных волокон и повреждение аксонов [115]. Недостаток витамина В1 вызывает накопление лактата и внутриклеточного кальция в нейронах, что приводит к лактатацидозу и нейротоксичности, а также нарушению синтеза нейромедиаторов (например, ацетилхолина), замедляющего аксональный транспорт [116]. Недостаток или избыток витамина В6 (например, при длительном приеме добавок) может провоцировать сенсорную нейропатию за счет нарушения синтеза серотонина, ГАМК и других нейромедиаторов, что влияет на передачу сигнала [117]. А дефицит витамина D является независимым фактором риска диабетической полинейропатии и может способствовать ее развитию за счет поражения толстых миелинизированных нервных волокон [118].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3.1 Эпидемиология токсического поражения нервной системы

1.3.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

В мире более 400 млн. человек страдают расстройствами, связанными с употреблением алкоголя (WHO, 2024). В РФ в 2024 г. под диспансерным наблюдением в государственной наркологической службе находилось 1556437 человек с наркологическими расстройствами, среди них 1182678 с зависимостью от алкоголя и 362518 с зависимостью от наркотиков.

Алкогольная энцефалопатия часто сопровождается когнитивными нарушениями, которые выявляются в 50-70% случаев, в 10% случаев когнитивные нарушения носят выраженный характер, достигающий степени *деменции* [119]. Мозжечковые нарушения отмечаются у 10-40% больных, злоупотребляющих алкоголем, *алкогольная дегенерация*

мозжечка у мужчин встречается чаще, чем у женщин [120]. Частота *центрального понтинного миелинолиза* может достигать 3 случаев на 1000 госпитализированных больных [121]. *Болезнь (синдром) Маркиафавы-Биньями* считается редким состоянием, в начале XXI века описано лишь 200-300 клинических случаев [122]. *Синдром Корсакова*, как следствие энцефалопатии Вернике, наблюдается в 80% случаев [123].

Энцефалопатия Вернике чаще бывает алкогольной этиологии, развиваясь при длительном массивном потреблении алкоголя лицами с СЗА, или после тяжело протекающих алкогольных делириев. В таком случае ее принято называть энцефалопатией Гайе-Вернике. Частота развития энцефалопатии Вернике в популяции может достигать 3 на 100 000 населения в год [124–129].

Токсическая энцефалопатия наиболее часто развивается у выживших пациентов после передозировки наркотическими средствами и психотропными веществами. В Российской Федерации по данным Роспотребнадзора в 2023 году было зарегистрировано 10126 смертей от передозировки наркотическими средствами и психотропными веществами, причем около большая часть из них – опиоиды, в 2024 году от острого отравления наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами) зарегистрировано 7896 смертей [130].

Обратимые синдромы *– данные отсутствуют.*

1.3.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

Алкогольная полинейропатия сопутствует 13-66% случаям СЗА [7]. Заболеваемость клиническими формами алкогольной ПНП среди лиц с алкогольной зависимостью составляет 10–30%, субклиническими – достигает 70% [131].

Лекарственная полинейропатия составляет около 4% всех ПНП [132], при этом может встречаться у 60% пациентов, получающих лечение отдельными химиотерапевтическими препаратами [72].

Полинейропатия, вызванная другими токсичными веществами. ПНП при наркомании наблюдается почти в 80% случаев, однако в подавляющем большинстве случаев носит субклинический характер [25, 133].

Профессиональные полинейропатии, в рамках которых рассматриваются *токсические полинейропатии* [134], встречаются с частотой 1-3% от общей популяции [135]. При профессиональном воздействии кадмия, свинца и мышьяка клинические симптомы ПНП выявляются почти в 20% случаев. При воздействии ртути симптомы ПНП наблюдаются при наличии признаков токсической энцефалопатии [136]. Марганцевый

паркинсонизм всегда сочетается с клиническими и электрофизиологическими проявлениями ПНП [137].

1.3.2 Эпидемиология метаболического поражения нервной системы

1.3.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

У пациентов с эндокринопатиями и электролитными нарушениями возможно развитие нарушений со стороны ЦНС, частота и тяжесть которых варьирует в зависимости от типа патологии, тяжести её течения, своевременности диагностики.

У 15% пациентов с СД 2, получающих инсулинотерапию, наблюдается как минимум один эпизод тяжёлой гипогликемии, что может привести к гипогликемической энцефалопатии [138].

У 50-60% пациентов с эндогенным гиперкортицизмом встречаются депрессия и различные когнитивные нарушения [139], у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом одними из распространенных психоэмоциональных нарушений являются депрессия (82% случаев), тревога (78%) и астения (70%) [140].

Печеночная энцефалопатия развивается у 44% пациентов с циррозом печени в течение 5 лет [141]. В другом исследовании, включавшем более 9000 пациентов с диагностированным циррозом, в 1/3 случаев цирроз был декомпенсированным, из них 51% страдали печеночной энцефалопатией [142]. В США в 2018 году установлена распространённость печеночной энцефалопатии – 202.000 случаев [143]. В Китае у 59,7% пациентов, госпитализированных с циррозом печени, выявлена печеночная энцефалопатия [144]. В целом, клинически выраженная печеночная энцефалопатия развивается у 30-45% пациентов с циррозом печени, т.е. от 20 до 60% [145]. У пациентов с циррозом печени в 20% случаев на момент постановки диагноза выявляется печеночная энцефалопатия, в 70% - разовьется позже [8].

Уремическая энцефалопатия развивается у 60% пациентов с хронической болезнью почек. Среди пациентов, находящихся на диализе, только в 12,7% случаев не выявлено когнитивных нарушений, у 87,3% регистрируют нарушения разной степени выраженности, что связывают с уремической энцефалопатией [146].

Энцефалопатия Вернике встречается у пациентов после бариатрических операций в 8% случаях [124].

1.3.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

У больных с СД частота диабетической ПНП варьирует от 12 до 95% (в среднем около 30%) [7]. Наиболее часто встречается типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная ПНП со смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон (более

90% всех вариантов диабетических ПНП), болевая форма отмечается у 6–34% больных СД [147,148]. Распространенность автономных нарушений зависит от типа диабета, составляя 54% при СД 1 типа и 73% при СД 2 типа. Самым тяжелым осложнением СД с неблагоприятным прогнозом признана кардиальная АН. Пациенты с кардиальной АН относятся к группе повышенного риска внезапной сердечной смерти [149].

У больных с гипотиреозом в 18-72% случаев обнаруживают ПНП [150], у 30% - синдром запястного канала (вследствие отека мягких тканей) [151, 152], у 5% - миопатия (а при первичном гипотиреозе может достигать 60%) [153,154].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Особенности кодирования токсических и метаболических поражений нервной системы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Особенности кодирования токсических и метаболических поражений нервной системы

E51.2	Энцефалопатия Вернике
G31.2	Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем
G62.0	Лекарственная полиневропатия
G62.1	Алкогольная полиневропатия
G62.2	Полиневропатия, вызванная другими токсичными веществами
G63.2	Диабетическая полиневропатия
G63.3	Полиневропатия при других эндокринных болезнях и нарушениях обмена веществ (щитовидная и др. эндокринные железы, нарушение обмена веществ)
G63.8	Полиневропатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках
G92	Токсическая энцефалопатия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Токсическое поражение нервной системы

Токсическое поражение нервной системы разнородно по причине развития, уровню поражения, соответственно, клиническим проявлениям (рисунок 1) [8].

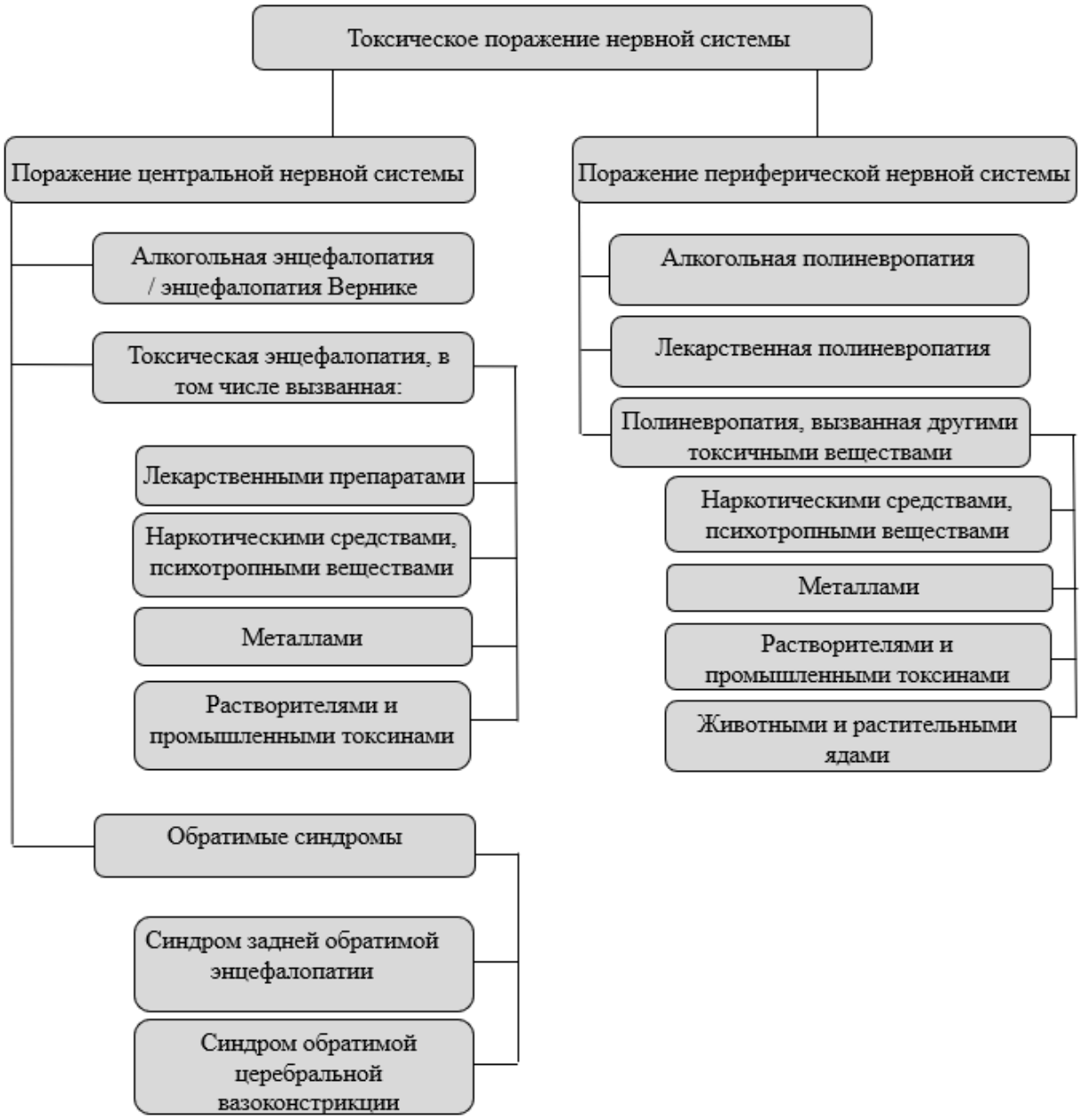


Рисунок 1. Классификация токсических поражений нервной системы

Сводная классификация токсического поражения нервной системы представлена на рисунке 1. Также токсическое поражение нервной системы можно классифицировать ***по группе нейротоксикантов*** (таблица 3):

Таблица 3 – Вещества, обладающие нейротоксичностью

Группа	**Вещество / элемент / препарат**
Металлы	медь, литий, железо, свинец, мышьяк, таллий, ртуть, метилртуть, кобальт, марганец, никель, алюминий, уран, ванадий, цинк, кадмий, фтор
Лекарственные средства	Антибактериальные препараты системного действия, противовирусные препараты системного действия, противогрибковые препараты системного действия, противотуберкулёзные препараты, противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты,

	противомалярийные препараты, противоопухолевые препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ингибиторы кальциневрина, антипсихотические средства, транквилизаторы (анксиолитики), противоэпилептические препараты, нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, антихолинергические средства, миорелаксанты центрального действия, антихолинэстеразные средства, поливитамины и микроэлементы, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, адренергические средства для ингаляционного введения, другие препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагальной рефлюксной болезни, противорвотные препараты
Наркотические вещества	Постановление правительства № 681
Органические растворители и спирты	углеводороды ароматического ряда, бензины, хлорзамещенные углеводороды жирного ряда, спирты жирного ряда, сложные эфиры (эфиры уксусной кислоты), кетоны, сероуглерод
Пестициды и ФОСы	хлорорганические пестициды, фосфорорганические соединения (ФОС), производные карбаматов, производные хлорфенокислот, пиретроиды, производные арилалкенкарбоновых кислот, другие (паракват, ротенон, дитиокарбонат, тетраметилендисульфотетрамин)
Пищевые токсины	амигдалин, карамбоксин, цианогенные гликозиды, соласодин и соланидин, цикутоксин, кониин, атропин, эфедрин, тетродотоксин, ципринидин, сигуатоксины, сакситоксин, гистидин, моллюски, ботулинический токсин типа А, хризалис тутового шелкопряда, микотоксины
Грибы	род Мухоморы, Строчки, Говорушки, Навозник, Псилоцибе.
Яды животного происхождения	змеи, пауки, скорпион, медуза
Газы	угарный газ, сероводород, акриламид, 2,5-гесандион, оксид азота, ацетилен, этиленоксид, бромистый метил, бутан

1.5.1.1 Токсическое поражение центральной нервной системы

Классификация токсических поражений ЦНС представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Классификация токсических поражений центральной нервной системы [8, 63]

1.	**Алкогольная энцефалопатия**	**Метанол** **Этанол**	Острая, хроническая – энцефалопатия Вернике[6], болезнь Маркиафавы-Бигнами (демиелинизация мозолистого тела), алкогольная мозжечковая дегенерация
2.	**Токсическая энцефалопатия**	**Лекарственные препараты**	**Противоэпилептические средства:** производные бензодиазепина, производные жирных кислот, барбитураты и их производные, фенитоин, производные карбоксамида, другие противоэпилептические препараты. **Психоактивные средства:** неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов, селективные ингибиторы обратного захвата

[6] Энцефалопатия Вернике по этиологии может быть алкогольной и неалкогольной [99]

			серотонина, антипсихотические вещества, препараты лития. **Онкологические препараты:** другие иммунодепрессанты (метотрексат**), прочие противоопухолевые препараты (аспарагиназа**), аналоги пиримидина (фторурацил**), аналоги азотистого иприта (ифосфамид**). **Иммунодепрессанты:** ингибиторы кальциневрина (такролимус**). **Антибактериальные, антимикробные и противовирусные средства:** другие бета-лактамные антибактериальные препараты (цефепим**, карбапенемы), антибактериальные препараты, производные хинолона (фторхинолоны*), производные имидазола (метронидазол**), прочие антибактериальные препараты (линезолид**, фоскавир), производные фосфоновой кислоты (фоскарнет), противовирусные препараты прямого действия (ацикловир**), интерфероны (интерферон альфа**), производные триазола (флуконазол**) **Другие:** агонисты дофаминовых рецепторов, допа и ее производные, анальгетики, ингибиторы протонного насоса, другие миорелаксанты центрального действия (баклофен**), препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта (лоперамид**)
		Наркотические средства и психотропные вещества	Согласно Постановлению Правительства РФ от 30.06.1998 № 681
		Тяжелые металлы	Свинец, марганец, ртуть, мышьяк и др.
		Растворители и промышленные химикаты	Угарный газ, фосфорорганические соединения (пестициды), толуол (растворители для красок, клей) и др.
3.	**Обратимые синдромы**	**Синдром задней обратимой энцефалопатии**	Алкогольный гепатит, цисплатин**, циклофосфамид**, интерфероны (интерферон-альфа 2b**), другие антианемические препараты (эпоэтин бета**), Ингибиторы кальциневрина (такролимус**, циклоспорин**), Другие иммунодепрессанты (азатиоприн**), Прочие противоопухолевые препараты (аспарагиназа**), Колониестимулирующие факторы (филграстим**), Ингибиторы интерлейкина (устекинумаб**)
		Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции	Симпатомиметики (фенилпропаноламин, псевдоэфедрин+декстрометорфан+парацетамол, феноксазолин), Алкалоиды спорыньи (эрготамин), Осмотические слабительные средства (натрия тартрат), Пероральные

			препараты двухвалентного железа (железа тартрат), метисергид (нет АТХ), Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин**), Алкалоиды спорыньи (лизурид), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, Селективные агонисты серотониновых 5НТ1-рецепторов (суматриптан), Другие препараты для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (изометептен), рекреационные наркотики (нет АТХ), марихуана (нет АТХ), ингибиторы кальциневрина (такролимус**), Аналоги азотистого иприта (циклофосфамид**), другие антианемические препараты (эпоэтин бета**), Иммуноглобулин (Иммуноглобулин человека нормальный (в/в введение)**), Симпатомиметики в комбинации с другими средствами, исключая кортикостероиды (оксиметазолин, нафазолин, фенилэфрин**)

1.5.1.2 Токсическое поражение периферической нервной системы

См. выше.

1.5.2 Метаболическое поражение нервной системы

Метаболическое поражение нервной системы также разнородно по причине развития, уровню поражения, соответственно, клиническим проявлениям (рисунок 2) [7, 8].

Рисунок 2. Классификация метаболических поражений нервной системы

1.5.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

Классификация метаболических поражений ЦНС представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Классификация метаболических поражений центральной нервной системы [8, 63]

1	Электролитные нарушения	Гипонатриемия / гипернатриемия
		Гипокалиемия / гиперкалиемия
		Гипокальциемия / гиперкальциемия
		Гипомагниемия / гипермагниемия
		Синдром осмотической демиелинизации
		Метаболический ацидоз
		Метаболический алкалоз

		Респираторный ацидоз
		Респираторный алкалоз
2	Эндокринные нарушения	Гипо- / Гипергликемия Гипо- / Гипертиреоз Гипо- / Гиперкортицизм
3	Недостаточность функции внутренних органов	Печеночная энцефалопатия
		Уремическая энцефалопатия
		Гиперкапническая энцефалопатия
4	Энцефалопатия, связанная с дефицитом витаминов	энцефалопатия Вернике (B_1), пеллагрическая энцефалопатия (B_3 / PP), полинейропатия (B_6), фуникулярный миелоз (B_{12}), цинга (C), мозжечковые нарушения и миодистрофии (E)
5	Септическая энцефалопатия	Сепсис-ассоциированная энцефалопатия, менингит/энцефалит: прямое метаболическое воздействие
6	Аноксически-ишемическая энцефалопатия	Гипоксически-ишемическое повреждение мозга, отсроченная постгипоксическая лейкоэнцефалопатия
	Обратимые синдромы	Синдром задней обратимой энцефалопатии
		Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции

1.5.2.2 Метаболическое поражение периферической нервной системы

Классификация диабетических нейропатий [7, 9]:

1. Диабетические нейропатии.
1.1. Диффузные нейропатии.
1.1.1. Дистальная симметричная полинейропатия (ДСПН).
- Преимущественно с поражением волокон малого диаметра
- Преимущественно с поражением волокон большого диаметра
- Смешанное поражение волокон малого и большого диаметра

1.1.2. Автономная.
1.1.2.1. Кардиоваскулярная.
- Снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР).
- Тахикардия в покое
- Ортостатическая гипотензия
- Внезапная смерть (злокачественные нарушения ритма)

1.1.2.2. Желудочно-кишечная
- Диабетический парез желудка (гастропатия)
- Диабетическая энтеропатия (диарея)
- Снижение моторики толстой кишки (запоры)

1.1.2.3. Урогенитальная.
- Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)
- Эректильная дисфункция
- Сексуальная дисфункция у женщин

1.1.2.4. Судомоторная дисфункция
- Дистальный гипогидроз/ангидроз
- Аурикулотемпоральный синдром
- Нарушение способности распознавать гипогликемию
- Нарушение функции зрачка

1.2. Мононейропатия (множественный мононеврит) (атипичные формы).
1.2.1. Изолированное поражение черепных или периферических нервов

1.2.2. Множественный мононеврит
1.3. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)
1.3.1. Радикулоплексонейропатия
1.3.2. Торакальная радикулопатия
2. Недиабетические нейропатии, распространенные при сахарном диабете.
2.1. Компрессионный паралич
2.2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
2.3. Радикулоплексонейропатия
2.4. Острая болевая нейропатия волокон малого диаметра (индуцированная лечением).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1. Клиническая картина токсического поражения нервной системы

Клиническая картина отравлений складывается из совокупности симптомов вследствие сочетания прямого токсического воздействия на структуры нервной системы и опосредованного через поражение других органов и систем организма. Клинически при воздействии нейротоксикантов могут развиться судорожные приступы, двигательные и чувствительные нарушения, расстройства зрения и слуха, когнитивные расстройства, продуктивные психические симптомы.

«Специфические» клинические симптомы наиболее яркими являются в токсикогенной фазе. Некоторые возникшие в токсикогенной стадии расстройства, например токсический неврит слухового и зрительного нервов, могут сохраняться в соматогенной фазе заболевания. При отдельных видах острых отравлений (ФОС, солями таллия, мышьяком, триортокрезилфосфатом, снотворными средствами) в более поздние сроки развиваются токсические полиневриты, которые отсутствовали в раннем периоде болезни. В соматогенной фазе острых отравлений могут появляться новые симптомы, также связанные с опосредованным действием нейротоксикантов [3].

1.6.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

I. Алкогольная энцефалопатия

Алкогольная энцефалопатия – общее обозначение группы металкогольных психозов, развивающихся преимущественно в конечной стадии СЗА вследствие длительного непрерывного употребления алкоголя. Клиническая картина отличается полиморфизмом проявлений и характеризуется сочетанием неврологических и психических расстройств. Синдром отмены алкоголя резко выражен и продолжителен, нередко сопровождается эпилептическими приступами. Как правило, в 50-65% случаев в анамнезе у данной категории пациентов встречаются делирии различной структуры. Постоянны выраженные изменения личности и профессиональное снижение, нередко достигающие психической и социальной деградации [155].

Все алкогольные энцефалопатии целесообразно подразделять на острые и хронические. Типичной острой энцефалопатией является энцефалопатия Гайе-Вернике, хронической – Корсаковский синдром [155].

Энцефалопатия Гайе-Вернике. Может развиваться самостоятельно или через этап тяжело протекающего алкогольного делирия. Выделяют молниеносную форму, когда через 2-3 дня развивается кома и смерть, и протрагированную, длящуюся до 2-3-х месяцев. Всегда наблюдается триада симптомов: нарушение сознания (оглушение, чередующееся с аменцией), неврологическая симптоматика (атаксия) и офтальмопатия [155].

Корсаковский (амнестический) синдром представляет собой фиксационную амнезию, часто с антероградными и ретроградными расстройствами памяти, амнестическую дезориентировку и парамнезии (конфабуляции и псевдореминисценции) [155].

При многолетнем злоупотреблении спиртными напитками развивается ***алкогольная дегенерация мозжечка*** с его атрофией (червя), клинически сопровождающаяся атаксией в ногах, в отличие от энцефалопатии Вернике, при которой преобладает туловищная атаксия. Воздержание от употребления алкоголя при СЗА ведет к увеличению концентрации в крови антидиуретического гормона, повышая вероятность развития гипонатриемии при проведении инфузионной терапии и лечении диуретиками. Неадекватно быстрая коррекция гипонатриемии может спровоцировать транзиторную гипернатриемию, а та, в свою очередь, – ***центральный понтинный миелинолиз***. Синдром проявляется центральным пара- или тетрапарезом, признаками псевдобульбарного паралича, мозжечковой симптоматикой и нарушениями сознания. Прогрессирующая демиелинизация может приводить к формированию синдрома «запертого человека». К клиническим проявлениям постепенного развития ***болезни (синдрома) Маркиафавы-Биньями*** относятся дизартрия, глазодвигательные нарушения, астазия-абазия, нарушения мышечного тонуса, центральные параличи, недержание мочи и кала, глубокие психические нарушения: псевдопаралитический синдром, грубые нарушения памяти с фиксационной амнезией и конфабуляциями. При остром развитии заболевания наблюдаются спутанность сознания, эпилептические припадки и угнетение сознания. Летальный исход возможен в течение нескольких месяцев. Обратного развития симптоматики нет, у выживших пациентов обычно сохраняются абулия и деменция [1, 156, 157].

Энцефалопатия Вернике неалкогольного генеза

Энцефалопатия Вернике развивается спустя примерно 4-6 недель с момента возникновения дефицита витамина В1 [158]. Предикторами развития являются рвота (в 82% случаев) и значительная потеря веса [159]. Классическая триада симптомов включает [160]:

Нарушение сознания (34-82% пациентов с ЭВ) [161]. Снижение уровня бодрствования вплоть до комы, качественные расстройства сознания: дезориентация в пространстве, спутанность, делирий [158, 162].

Глазодвигательные нарушения (75% пациентов) [163]. Полную офтальмоплегию наблюдают редко, чаще горизонтальный нистагм, диплопию, снижение реакции на свет, двустороннюю нейропатию отводящих нервов и др. [164].

Атаксия (50% пациентов) от шаткости при ходьбе до полной неспособности стоять [164, 165].

При ЭВ неалкогольного генеза чаще (чем алкогольного) возникают глазодвигательные нарушения, но при этом реже развивается атаксия [99]. По данным Sechi G. и соавт. (2007), встречаемость полной триады симптомов при ЭВ на фоне длительного злоупотребления алкоголем составляет лишь 14% случаев, в то время как при неалкогольной ЭВ – достигает 62% [166].

К редким проявлениям ЭВ относят гипо-/ реже гипертермию, снижение слуха вплоть до глухоты на поздних стадиях заболевания, эпилептические приступы, артериальную гипотензию, тахикардию, синкопальные состояния [158, 164].

Периферическая нейропатия нижних конечностей может возникнуть при прогрессировании заболевания и включает парестезии, слабость и боль в дистальных отделах конечностей [158].

Диагноз ЭВ является клиническим, в связи с этим необходима высокая настороженность, особенно у пациентов с отягощенным анамнезом [160]. В 19% случаев в дебюте заболевания нет ни одного симптома из классической триады, однако в дальнейшем как правило появляются один или несколько признаков [166].

Энцефалопатия Вернике может приводить к необратимому повреждению головного мозга, тяжелой инвалидизации, а в 10-20% случаев при отсутствии лечения к летальному исходу [167].

II. Токсическая энцефалопатия

В зависимости от вида и дозы токсиканта симптомы могут проходить, а могут развиваться необратимые изменения даже при однократном воздействии токсиканта. При хроническом воздействии малых доз токсичного вещества симптомы развиваются незаметно, долгое время остаются не распознанными (лабильность настроения,

утомляемость, вялость, когнитивные расстройства). Можно добиться улучшения состояния пациента, но как правило необратимые остаточные нарушения сохраняются [3].

Клиническая картина отравления характеризуется неврологическими симптомами выпадения функции. Для многих препаратов характерно угнетение уровня бодрствования. Однако, большой спектр лекарственных препаратов могут вызывать симптомы раздражения, в основном – судорожный синдром. Часто отравления клинически проявляются нарушением психических и когнитивных функций. Клиническая картина неврологических симптомов для каждого препарата имеет свои особенности – наличие очагового неврологического дефицита, во многих случаях – экстрапирамидные нарушения [23–25].

Токсическая энцефалопатия, вызванная наркотическими средствами и психотропными веществами

Наркотические средства и психотропные вещества воздействуют преимущественно на ЦНС. Для большинства отравлений характерно угнетение уровня бодрствования, психические и когнитивные расстройства, развитие судорожного синдрома, а также – появление непроизвольных движений. Однако, у каждого препарата или группы препаратов есть свои особенности клинических проявлений. Так, при отравлении кокаином вероятность развития судорожного синдрома- может достигать 29% [168], при отравлении мефедроном психотические симптомы (включая бред и галлюцинации) встречаются у 40% больных. Атаксия наблюдается у 77% пациентов с отравлением амфетаминами [169]. При развитии непроизвольных движений их характер также различается. Для одних отравлений более характерен тремор (каннабис, метамфетамин, ЛСД), для других – миоклонус (амфетамины, гамма-гидроксибутират), для третьих – сочетание тремора с дистонией в виде миоклонуса, хореоатетоза и т.д. (кокаин, опиоиды), при отравлении амфетамином могут появиться нецеленаправленные повторяющиеся действия, такие как кивки головой, облизывание, причмокивание губами. Чувствительные расстройства развиваются в основном по полиневритическому типу (опиоиды, метадон). Однако, при отравлении опиоидами они могут сопровождаться явлениями гипералгезии. При отравлении метоксифенидином регистрировали косоглазие и горизонтальный нистагм (57%), мефедроном и МДМА – бруксизм (28,3% и 100% соответственно) [169–171]. У пациентов с отравлением кокаином и амфетамином были зарегистрированы случаи развития ишемического и геморрагического инсульта [25, 168].

Психические расстройства развиваются при всех отравлениях. Для отравления метадоном характерны в большей степени кататонические симптомы (эхолалия,

ригидность, ступор, мутизм); мефедроном – пароксизмальная тревога, проявления дереализации; амфетаминами, опиоидами – эйфория с психомоторным возбуждением и галлюцинациями; каннабисом, кокаином, метоксифенидином – полиморфные клинические проявления: эйфория, обманы восприятия и кататонические симптомы. Для многих отравлений характерны проявления по типу острого параноида (каннабис, амфетамины, метамфетамин, кокаин, мефедрон). При отравлении ЛСД появляются синестезии (звук «видят», цвет «слышат»), расстройства схемы тела, дереализация и деперсонализация [25, 169–171]. ***Когнитивные расстройства*** (нарушение концентрации внимания, снижение памяти) также характерны для большинства отравлений.

Для всех из представленных наркотических средств и психотропных веществ ярко описаны симптомы острого отравления, однако, отравления некоторыми веществами имеет особенности для хронического употребления. При употреблении кокаина со временем наблюдается снижение обоняния, ринорея, хроническая цефалгия, дисфагия и дисфония, амблиопия, нарушение когнитивных функций, характерно развитие субарахноидального кровоизлияния и инфаркта мозга. При употреблении амфетамина развивается затяжная депрессивная симптоматика с суицидальными мыслями, возможны психотические симптомы по типу острого параноида. При длительном употреблении мефедрона развивается ПНП [25, 172].

При употреблении некоторых наркотических средств и психотропных веществ (таких как каннабис, экстази, ГОМК, амфетамин, метамфетамин) ярко выражен абстинентный синдром, который проявляется ощущением недомогания, усталости, тремором, гиперрефлексией, подергиванием мышц, снижением настроения, депрессией, дисфорией в сочетании с тревогой и страхами, реже наблюдаются психотические симптомы [172].

У пациентов с длительным анамнезом приема кокаина отмечаются многообразные изменения поведения и высших интеллектуально-психических функций вследствие изменений преимущественно в лобных отделах головного мозга, а также нарушения связей с другими отделами больших полушарий. В основе развития клинических проявлений при хроническом употреблении кокаина лежат изменения серого и белого (проводящих путей) головного мозга [173].

Хроническая метамфетаминовая интоксикация по клиническим проявлениям напоминает хроническую кокаиновую интоксикацию. Типичны сосудистые нарушения, часто в сочетании с гиперкинезами (тремором, хореей). Хореический гиперкинез довольно быстро регрессирует при отмене наркотика. Возможно развитие полиневропатии

вследствие алиментарной недостаточности, характерной для этих пациентов, и/или сопутствующей алкоголизации [173].

Токсическая энцефалопатия, вызванная металлами

(сульфат меди, литий, свинец, мышьяк, ртуть, марганец, никель, алюминий, цинк, кадмий**)**

При остром отравлении головная боль варьирует от головной боли и когнитивных расстройств до судорог и летального исхода.

При хроническом отравлении появляются такие симптомы как деменция, паркинсонизм, хорея (схожи с симптомами нейродегенеративных заболеваний), атаксия и тремор, т.е. экстрапирамидные и мозжечковые нарушения. Выражены когнитивные и эмоциональные расстройства, реже – очаговый неврологический дефицит [40,48,174–177].

Энцефалопатия, вызванная интоксикацией свинцом. Клинические проявления свинцовой энцефалопатии неспецифичны. ***Острая энцефалопатия*** наиболее часто проявляется общемозговыми симптомами: головной болью, рвотой, делирием, угнетением уровня бодрствования, судорогами. Фокальные симптомы встречаются редко и могут включать атаксию, двигательные и чувствительные расстройства [178]. У больных с ***хронической энцефалопатией***, вызванной интоксикацией свинцом, анамнез заболевания может указать на раздражительность, снижение памяти, нарушения координации и чувствительности, двигательные расстройства (в том числе симптомы, вызванные мононевропатиями верхних и/или нижних конечностей). Кроме того, нередко беспокоят запор и боль в животе, могут присутствовать данные о ранее выявленной анемии с базофильной зернистостью эритроцитов, нефропатии. Осмотр больных с хронической интоксикацией свинцом обнаруживает «свинцовую кайму» (линию Бертона**)** – голубоватую окраску края десен, как правило, у передних зубов [55].

Энцефалопатия, вызванная интоксикацией ртутью. Проявления энцефалопатии, вызванной интоксикацией ртутью, включают мозжечковую атаксию, тревогу, делирий, галлюцинации, судороги. Симптомам энцефалопатии могут предшествовать головная боль, тошнота, тревога и раздражительность, снижение остроты и сужение полей зрения, тремор, парестезии, расстройство сна, нарушение памяти, гиперсаливация, крампи, артралгия [179, 180].

Энцефалопатия, вызванная интоксикацией мышьяка. Симптомы острой энцефалопатии: угнетение бодрствования, дезориентация, делирий, судороги. Также характерно развитие полиневропатией, схожих по течению с синдромом Гийена-Барре [46]. К экстрацеребральным симптомам относятся тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация,

признаки токсической кардиомиопатии, дерматит, гиперпигментация при хронической интоксикации [181].

Токсическая энцефалопатия, вызванная растворителями и промышленными токсинами

Органические растворители и спирты. Общие симптомы в основном проявляются как быстрая утомляемость, потеря аппетита, головная боль без определенной локализации, головокружение несистемного характера. Возможно угнетение уровня сознания до сопора или комы, или качественное его изменение – появление галлюцинаций, бредовых расстройств. Возможно развитие атаксии. Нарушение высших мозговых функций проявляется ухудшением памяти и способности к обучению, изменению речи. У пациентов регистрировали раздражительность, беспокойство, депрессии, нарушения сна [58, 182–184].

Пестициды, включая фосфорорганические соединения. *Для острого отравления характерно* беспокойство, плохая концентрация внимания, тошнота, головная боль, головокружение, нарушение зрения, нарушение речи, нарушение координации, боли в теле, судороги, а в тяжелых случаях угнетение сознания до комы, возможен летальный исход [60], *для хронического* - головная боль, головокружение, потеря аппетита, тошнота, рвота, общая слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна, нарушение зрения, мышечные судороги, парезы. В литературе описана взаимосвязь хронического отравления пестицидами с развитием деменции и паркинсонизма, что схоже с клиникой нейродегенеративных заболеваний [185].

III. Обратимые синдромы

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES). Клинические симптомы: мигренеподобная головная боль, нарушение зрения (от нечеткости зрения, гомонимной гемианопсии до корковой слепоты), судороги (возможен эпилептический статус, в том числе бессудорожный), нарушение сознания (от лёгкой спутанности или возбуждения до комы) [4, 5].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (RCVS). Клинические симптомы: остро возникающая «громоподобная» головная боль, достигающая своей интенсивности в течение 1 минуты, достигает 10 суток, чаще двусторонняя (может быть односторонней), начинается с затылочной области и распространяется диффузно по всей голове, часто сопровождается тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, рецидив боли может вызвать кашель, смех, дефекация, половая активность. У одного из 3х пациентов могут быть судороги и/ или очаговый неврологический дефицит [6].

1.6.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

При поражении ПНС определяют двигательные, чувствительные, вегетативные симптомы.

Двигательные нарушения при поражении ПНС.

Двигательные нарушения при поражении ПНС разделяют в зависимости от поражённой структуры: нейрон, нерв, синапс, мышца. В каждом их четырёх вариантов клиническая картина будет представлена своими особенностями, поэтому уровень поражения можно определить клинически. Наибольшую опасность представляют состояния **нарушения нервно-мышечной передачи.**

Чувствительные нарушения при поражении ПНС

Чувствительные расстройства при поражении нервной системы при отравлениях как правило носят полиневритический характер – гипестезии по типу перчаток, носков, чулок, также характерны болезненные парестезии.

Вегетативные нарушения

В неврологической картине острых отравлений наиболее яркими часто являются именно соматовегетативные нарушения, такие как симметричные изменения величины зрачков, расстройства потоотделения с нарушением секреции слюнных и бронхиальных желез. Токсиканты могут вызывать расстройства, с преимущественным поражением симпатической или парасимпатической системы, что позволяет заподозрить отравление определенным веществом. Для отравления веществами с М-холиномиметическим действием (ФОС, барбитураты, алкоголь и др.) характерно повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В таком случае развивается выраженный «мускариноподобный синдром», который проявляется миозом, резкой потливостью, явлениями бронхореи, гипотермии. Для отравления веществами холинолитического действия (алкалоиды белладонны и др.) характерно повышение тонуса симпатической нервной системы, развитие «атропиноподобного синдрома». В таком случае клинически определяют обратные явления - мидриаз, гиперемия и сухость кожных покровов, сухость слизистых оболочек, гипертермия и психомоторное возбуждение. При этом обычно отмечают нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы [3].

В частности, при отравлении ФОС, пахикарпином, бромистым метилом и другими веществами ранним проявлением являются миофибрилляции на фоне выраженной мышечной слабости - «токсическая миастения». При тяжелых отравлениях ФОС, хлорида калия, мышьяка, триортокрезилфосфата, кураreподобных препаратов и другими веществами развиваются парезы мышц до плегии в конечностях. С диагностической точки

зрения важно знать о возможности острого нарушения зрения вплоть до слепоты вследствие токсического неврита зрительного нерва (отравления метиловым спиртом и хинином), появлении «неясного зрения» при выраженном миозе (отравления ФОС) или мидриазе (атропин**, никотин), «цветного зрения» (ацетилсалициловая кислота**). Могут появиться нарушения слуха в виде глухоты (отравления ацетилсалициловой кислотой** и некоторыми антибактериальными препаратами системного действия – стрептомицином**, канамицином**, мономицином, неомицином) при токсическом неврите слухового нерва. Чувствительные расстройства при отравлениях, как правило, носят полиневритический характер – гипестезии по типу перчаток, носков, чулок, также характерны болезненные парестезии. Токсиканты могут вызывать расстройства с преимущественным поражением симпатической (вещества холинолитического действия) или парасимпатической системы (вещества с М-холиномиметическим действием), т. е. проявляться такими симптомами как симметричное изменение величины зрачков, расстройства потоотделения с нарушением секреции слюнных и бронхиальных желез и другими [3].

При токсическом поражении нервной системы возможно развитие оптической нейропатии (или атрофии зрительного нерва, АЗН) [186, 187]: нарушение зрительных функций, вплоть до полной потери зрения, зрачковых реакций, необратимая потеря аксонов ганглиозных клеток сетчатки и структурные изменения диска зрительного нерва. Данные симптомы появляются вследствие прекращения аксонального транспорта при повреждении как тела нейрона, так и его глиальных элементов, когда атрофические процессы распространяются в сторону синапса [186–188]. В основе приобретенной АЗН лежит вторичное повреждение волокон ЗН, в том числе токсического генеза [189,190]: хроническое воздействие алкоголя и никотина; отравление метиловым спиртом; тяжелыми металлами: свинцом, мышьяком, таллием; органическими растворителями: этиленгликоль, толуол; лекарственными препаратами: этамбутол**, изониазид**, амиодарон**, препараты лития, этамбутол** и изониазид**, линезолид**, ципрофлоксацин** и хлорамфеникол**, вигабатрин, дисульфирам, метотрексат**, цисплатин**, карбоплатин**, винкристин**, циклоспорин**, тамоксифен**, силденафил и др.)

I. Алкогольная полинейропатия

Основные клинико-патогенетические формы полинейропатии, связанные с СЗА [69, 70]:

- токсическая (собственно алкогольная) ПНП;
- ПНП, связанная с дефицитом тиамина;
- смешанная ПНП.

В клинической картине алкогольной полинейропатии превалируют парестезии в дистальных отделах конечностей, снижение болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, формируется нейропатический болевой синдром. Характерна вегетативная дисфункция в виде изменения цвета кожных покровов, отечности конечностей, дистального гипергидроза. Наблюдаются трофические изменения нижних конечностей (гиперпигментация кожи в области голеней и стоп, трофические нарушения ногтей), выявляются расстройства функций тазовых органов, дисфункции желудочно-кишечного тракта и другие вегетативные нарушения. На фоне продолжающегося употребления алкоголя характерно медленное прогрессирующее течение.

При тиамин-дефицитной форме алкогольной полинейропатии возможны подострое и острое варианты начала заболевания. Ее развитие связано с формированием дефицита тиамина вследствие нарушения его всасывания в кишечнике, развивающимися попутно заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поражением печени и нарушением пищевого поведения и рациона. В клинической картине выявляются: периферический нижний (преимущественно дистальный) парапарез или тетрапарез, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, могут формироваться нарушения глубокой чувствительности, сенситивная атаксия. Возможно поражение черепно-мозговых нервов, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями. Вегетативные нарушения обычно редки. Этой форме чаще сопутствуют проявления алкогольной энцефалопатии Вернике [191–194].

II. Лекарственная полиневропатия

Симптомы лекарственной ПНП возникают через определенное время от начала лечения и обусловлены накоплением лекарственных препаратов в пиковых концентрациях [132]. Основные неврологические нарушения возникают в верхних и нижних конечностях; их подразделяют на двигательные, сенсорные и вегетативные: с преобладанием симптомов выпадения или раздражения. Могут отмечаться как изолированные симптомы, так и их комбинация. Клиническая картина во многом зависит от дозы и пути введения [195].

III. Полинейропатия, вызванная другими токсичными веществами

Полинейропатия, вызванная наркотическими средствами и психотропными веществами

ПНП при наркомании характеризуется чаще всего чувствительными (онемение, парестезии, боли) нарушениями в дистальных отделах нижних конечностей по типу «перчаток и носков», реже двигательными (мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, гипотрофии, фасцикуляции) нарушениями с

формированием парезов и параличей. Чувствительные нарушения нередко включают снижение вибрационной чувствительности. Особенность ПНП – ее субклиническое течение, т. е. умеренно выраженная ПНП обнаруживается с помощью ЭНМГ при отсутствии субъективных признаков поражения ПНС. ЭНМГ-признаки ПНП отмечаются уже на ранних сроках наркомании. При употреблении кодеин-содержащих наркотических средств (дезоморфин), а также на поздних стадиях зависимости от ПАВ ПНП может осложняться вегетативно-трофическими нарушениями с формированием длительно незаживающих трофических язв [196].

Полинейропатия, вызванная металлами

Поражение ПНС, вызванное металлами, в рамках профессиональных заболеваний проявляется симптомами чувствительных (онемение, парестезии, боли) и двигательных (мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, гипотрофии) нарушений [135] и чаще всего носит субклинический характер [197]. При отравлениях, не связанных с профессиональными заболеваниями (например, криминального характера), клиническая картина более яркая. Например, при отравлении таллием характерно появление боли в мышцах различных локализаций, болезненных парестезий, развивается сенсо-моторная ПНП, миопатия [198].

Полинейропатия, вызванная растворителями и промышленными токсинами

Органические растворители и спирты – помимо общих симптомов (*см. раздел Токсическая энцефалопатия, вызванная растворителями и промышленными токсинами*) развиваются двигательные нарушения – снижение силы мышц с угнетением рефлексов, фасцикуляции, судороги, тремор, чувствительные нарушения – в основном парестезии, снижение поверхностной и глубокой чувствительности, появление боли различной локализации. Возможны нарушения зрения и слуха [58, 182–184].

Пестициды (включая фосфорорганические соединения) – для острого отравления характерно беспокойство, плохая концентрация внимания, тошнота, головная боль, головокружение, нарушение зрения, нарушение речи, нарушение координации, боли в теле, судороги, а в тяжелых случаях угнетение сознания до комы, возможен летальный исход [60], д***ля хронического –*** головная боль, головокружение, потеря аппетита, тошнота, рвота, общая слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна, нарушение зрения, мышечные судороги, парезы. Описана взаимосвязь хронического отравления пестицидами с развитием симптомов вторичного паркинсонизма и деменции [185].

Полинейропатия, вызванная животными и растительными ядами

Клиническая картина отравления ядами животного происхождения разнообразна. В ряде случаев из-за слабости диафрагмы и нарушения функции дыхания происходит вторичная гипоксия и угнетение уровня бодрствования.

При укусах пауков (Воронкообразных, Черная вдова) – генерализованная слабость мышц и фасцикуляции, спазмы до боли, психомоторное возбуждение [199–202].

При укусе скорпиона – слабость мышц (напоминает синдром Гийена-Барре или миелит), фасцикуляции (имитирующие судороги, гиперкинезы), стойкая гипестезия, психомоторное возбуждение, активация парасимпатической системы (тошнота, рвота, диарея, потливость, слюнотечение, слезотечение, увеличение секреции дыхательных путей, брадикардия, артериальная гипотензия), в тяжелых случаях – симпатической (гипертензия, аритмии и сердечная недостаточность), могут развиваются инсульты вследствие нарушения системы свертывания крови [203, 204].

При контакте с медузой – выраженная вегетативная реакция (парасимпатическая дизавтономия), периферические невропатии, нарушение зрения, боли и спазмы в мышцах (судороги), афония, психомоторное возбуждение, возможна сердечная недостаточность, гипертония [205].

При употреблении рыбы, например, *из отряда Четырёхзубообразные* (в том числе рыба иглобрюх (Фугу), тетродотоксин) или *из отряда Карповые* (ципринидин) – от периорального онемения и парестезий до генерализованного вялого паралича, дисфагии, афонии, дыхательной недостаточности [206].

Другие токсины бактериальной и грибковой природы могут образовываться в пище. Например, **ботулинический токсин** (продуцируют спорообразующие анаэробные Гр+ бактерии рода Clostridium в низкокислотных консервациях – зеленая фасоль, грибы, рыба, мясные продукты) – развивается диплопия, птоз, дисфагия, нисходящий паралич, дыхательная недостаточность [207].

При употреблении растений, например, *Болиголов пятнистый* (корень употребляют в пищу по ошибке вместо хрена, его листья – вместо петрушки) содержит кониин, вызывает симптомы нарушения нервно-мышечной передачи [208], растения *Дурман, Белена черная* (используют в целительстве) содержат атропин, гиосциамин, скополамин, вызывают симптомы уменьшения секреции слюны, пищеварительных и потовых желез, тахикардию, расслабление гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, расширение зрачка, психомоторное возбуждение с галлюцинациями, судороги [209].

При употреблении грибов наибольшее значение имеет токсичное вещество, вызвавшее отравление, **Gummin and colleagues** (2020) [210–214]:

Микоатропиновый (пантериновый) синдром – грибы рода Мухоморы (мусцимол, иботеновая кислота);

Гиромитриновый синдром – грибы рода Строчки (гиромитрин);

Мускариновый синдром – грибы рода Говорушки (мускарин и его изомеры);

Коприновый синдром – грибы рода Навозник (коприн)

Психодислептический синдром – гриб Псилоцибе (псилоцин).

К неврологическим симптомам отравления грибами относят: парезы и судороги; атаксию; нарушение зрения (диплопия, снижение остроты, изменение цветового восприятия), интенсивную и продолжительную головную боль с головокружением и рвотой психические расстройства от лабильности настроения и панических атак до продуктивной симптоматики (галлюцинации, бред), угнетение уровня бодрствования [215]. *Отравления с коротким инкубационным периодом (до 2-3 часов)* характерны для грибов рода Говорушки, Псилоцибы, отдельных представителей рода Мухоморов (красный и пантерный) и др., а *с длительным инкубационным периодом (до 12 часов)* – для грибов рода Строчки [216].

1.6.2. Клиническая картина метаболического поражения нервной системы

1.6.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

Электролитные нарушения

При **гипернатриемии** наблюдается беспокойство, раздражительность, мышечные подергивания, судороги. При **гипонатриемии** - головная боль, тошнота, спутанность сознания, судороги, кома (особенно при быстром снижении натрия крови) [78]. **Гиперкалиемия** преимущественно влияет на сердце и периферические нервы. Симптомы поражения ЦНС встречаются редко и могут проявляться в виде парестезий, вялого паралича (при крайне высоких уровнях калия крови). При выраженной **гипокалиемии** возможна спутанность сознания [79]. **Гиперкальциемия** может сопровождаться усталостью, заторможенностью, депрессией, **гипокальциемия** - судорогами, раздражительностью, тетанией, эпилептическими приступами [80]. При **гипермагниемии** может наблюдаться сонливость, мышечная слабость, угнетение дыхания, кома, а при **гипомагниемии** - тремор, судороги, делирий [81].

Гипергликемия.

У пациентов с СД 2 отмечается двукратное увеличение риска развития деменции. Характерны нарушения памяти, внимания, исполнительных функций и скорости обработки информации [217–220]. У пациентов с СД 1 с показателем HA1C более 7% риск развития легких когнитивных нарушений увеличивается в 4 раза, при этом более высокий показатель

HA1C связан со снижением функций в областях памяти, психомоторных навыков и исполнительных функций [221].

Гипогликемия.

Клинические проявления неспецифичны. ***Нейрогенные (автономные) симптомы*** возникают вследствие активации вегетативной нервной системы: симпатической (сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность) и парасимпатической (потливость, чувство голода, парестезии); ***нейрогликопенические*** – связаны с поражением головного мозга.

При острой гипогликемии неврологические нарушения обычно транзиторны и полностью обратимы. Хроническая нейрогликопения может вызывать устойчивое повреждение нейронов головного мозга, приводя к когнитивным нарушениям, расстройствам настроения, прогрессирующим психическим заболеваниям, изменениям личности, эпилептическим приступам [87].

При **гипотиреозе** часто встречаются когнитивные (ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, замедление мышления) и психоэмоциональные нарушения (апатия, депрессия, повышенная утомляемость). К когнитивным изменениям при **гипертиреозе** относят снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, дезориентацию в пространстве; к психоэмоциональным – повышенную тревожность и эмоциональную лабильность [222].

Психиатрические проявления при **гиперкортицизме** включают в себя депрессию, тревожность, эйфорию, эмоциональную лабильность, психозы (редко, но возможны галлюцинации, бред, дезорганизация мышления ("стероидный психоз")), раздражительность, агрессивность. Когнитивные нарушения проявляются ухудшением памяти (особенно кратковременной), снижением концентрации внимания, замедлением мышления [139].

1.6.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

Диабетическая полинейропатия может длительно протекать бессимптомно [223]. В зависимости от преимущественного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различное начало, течение и клинические проявления. Первыми симптомами чаще всего являются парестезия и дизестезия, которые ощущаются как боль, жжение или покалывание в стопах, что служит признаком дегенерации немиелинизированных тонких С-волокон [224, 225] По мере прогрессирования ПНП происходит потеря аксонов крупных миелинизированных волокон, при этом пациенты испытывают онемение, вплоть до анестезии стоп, нарушение вибрационной чувствительности и проприоцепции, что

приводит к сенсорной атаксии. Выраженное поражение нервов (потеря защитной чувствительности) может приводить к тяжелым осложнениям, таким как ***синдром диабетической стопы (нейропатическая форма)***.

Проявлениями ***диабетической автономной нейропатии*** являются: аритмии [226], эректильная дисфункция у мужчин, атония мочевого пузыря (может осложняться задержкой мочи и восходящей инфекцией мочевых путей), гастроинтестинальные расстройства (поражение блуждающего нерва приводит к дисфагии, гастропарезу, диарее и запорам, замедлению опорожнения желчного пузыря) [227], пупилломоторные расстройства (нарушение адаптации к темноте, дисфункцией дилататора и сфинктера зрачка) [228], денервация потовых желез (нарушение потоотделения, трофические расстройства со стороны кожи и потеря волос). Возможно развитие оптической нейропатии (или АЗН) [186, 187]: нарушение зрительных функций, вплоть до полной потери зрения, зрачковых реакций, необратимая потеря аксонов ганглиозных клеток сетчатки и структурные изменения диска зрительного нерва [186–190].

Редко при длительно некомпенсированной **гипогликемии** (например, при инсулиноме) может развиться сенсорная полинейропатия, проявляющаяся болью, жжением, парестезиями. При **гипотиреозе**, как правило, наблюдается сенсорно-моторная полинейропатия, характеризующаяся симметричным онемением, слабостью в ногах, угнетением сухожильных рефлексов [109]. **Гиперкортицизм** проявляется дистальной симметричной сенсорной нейропатией с доминированием признаков стероидной миопатии - проксимальной мышечной слабости (трудно встать со стула, поднять руки) [114].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятые критерии установления диагноза / состояния для большинства поражений отсутствуют, диагностика основана на клинических проявлениях, установлении факта токсического / метаболического повреждения нервной системы в анамнезе и при необходимости – лабораторном или инструментальном подтверждении.

Критерии установления энцефалопатии Вернике алкогольного генеза:

1. недостаточность питания в анамнезе, связанная с употреблением алкоголя;
2. глазодвигательные нарушения;
3. нарушения равновесия;
4. нарушение сознания или умеренное когнитивное снижение [229].

- **Рекомендуется** выявление 2-х их 4-х перечисленных выше критериев пациентам с алкогольной зависимостью для установления диагноза энцефалопатия Вернике [229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5**)**

Комментарии: *В 2010 году Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies) разработала диагностические критерии ЭВ алкогольного генеза. Для установления диагноза ЭВ необходимо наличие двух из 4-х указанных критериев. Данные критерии применимы для установления диагноза ЭВ алкогольного и неалкогольного генеза. Чувствительность критериев для диагностики ЭВ, в том числе в сочетании с синдромом Корсакова, составляет 85%* [229].

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

- **Рекомендуется** проведение приема (осмотра, консультации) врача-невролога первичного, включающего визуальное исследование при патологии центральной и периферической нервной системы, пальпацию при патологии центральной и периферической нервной системы, исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной и периферической нервной системы (оценка неврологического статуса); а также оценку уровня сознания по шкале комы Глазго и шкалу FOUR всем пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для проведения дифференциальной диагностики [8, 230]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

У всех пациентов с токсическим или метаболическим поражением нервной системы необходимо оценить:

1) неврологический статус (наличие общемозговых симптомов и очагового неврологического дефицита),

2) уровень сознания по шкале FOUR (Приложение Г1) и шкале комы Глазго (Приложение Г2),

3) оценить жизненно важные функции (проходимость дыхательных путей, функции дыхания и кровообращения) [2, 231–234].

Неспецифическими, но характерными симптомами для токсической / метаболической энцефалопатии являются:

1) Делирий[7]*,*

2) Нарушение сна,

3) Миоклонус и астериксис,

4) Поражение черепных нервов,

5) Экстрапирамидные симптомы и другие двигательные расстройства [8].

Оценка когнитивных функций

- **Рекомендуется** оценка врачом-неврологом когнитивных функций пациента с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для выявления когнитивных нарушений [235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Для оценки когнитивных функций рекомендовано использовать шкалы:*

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) – Приложение Г3,

Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) – Приложение Г4 [236,237].

- **Рекомендуется** проведение приема (осмотра, консультации) врача-невролога первичного, включающего визуальное исследование при патологии центральной и периферической нервной системы, пальпацию при патологии центральной и периферической нервной системы, исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной и периферической нервной системы (оценка неврологического статуса) всем пациентам с метаболическим поражением нервной системы с целью выявления неврологических симптомов [9, 82, 238].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Для диагностики диабетической нейропатии можно использовать диагностические шкалы, такие как:*

1) Шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) – Приложение Г5 [239–241]*, сумма баллов >5 говорит о наличии выраженной нейропатии;*

[7] Делирий (в соответствии с DSM-5), должны присутствовать критерии: A. Нарушение внимания и ориентации в окружающей среде. B. Развивается в течение короткого периода времени (несколько часов - дней), тенденция к колебаниям по степени тяжести в течение дня. C. Дополнительное нарушение познавательной способности (дефицит памяти, дезориентация). D. Нарушения в критериях A и C не объясняются другим нейрокогнитивным расстройством и не возникают в контексте резко сниженного уровня бодрствования. E. Имеются данные, что нарушение является прямым физиологическим следствием другого медицинского состояния, интоксикации веществами, их отмены, воздействия токсина или вызвано множественными этиологиями [8]

2) Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI) – Приложение Г6 [242–244]*, сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие нейропатии;*

3) Опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии – Приложение Г7 [245, 246]*, сумма баллов >4 свидетельствует о нейропатическом характере боли.*

Комментарии: *Для диагностики диабетической нейропатии проводится определение температурной, тактильной чувствительности, а также вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона медицинского 128 Гц* [9,82,238].

Комментарии: *В настоящее время не существует достоверных лабораторных исследований для подтверждения наличия диабетической ПНП. Рекомендуется проводить верификацию потери защитной чувствительности при периферической нейропатии:*

оценка тактильной чувствительности стоп *проводится при помощи теста с прикосновением пальца*[8]*;*

оценка вибрационной чувствительности *проводится камертоном медицинским128 Гц.*

Однажды определив у пациента потерю защитной чувствительности, не нужно проводить исследования при последующих скринингах.

- **Рекомендуется** оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с нейропатической болью по шкале ВАШ [247].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Шкала ВАШ – Приложение Г8.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика направлена на определение этиологического фактора и выявление остроты патологического состояния.

- **Рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для выявления остроты патологического состояния [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

[8] Для оценки чувствительности в амбулаторной практике необходимо применять Ipswich Touch Test, реализуемый последовательными прикосновениями к I, III, V пальцам ног с двух сторон. Отсутствие чувствительности более, чем при 2 прикосновениях свидетельствует о наличии диабетической ПНП [560].

Комментарии: *выполняют исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула).*

- **Рекомендуется** провести исследование анализа крови биохимического общетерапевтического, включая исследование уровня глюкозы, мочевины, креатинина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для выявления наиболее распространённых причин, таких как гипогликемия, почечная или печеночная недостаточность [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для выявления наиболее распространённых причин, таких как электролитные нарушения [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза), включая определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы для выявления наиболее распространённых причин, таких как нарушение свертывающей системы крови [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование кислотно-основного состояния и газов крови пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы и дыхательной недостаточностью для оценки нарушений со стороны кислотно-основного состава и газов крови [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование уровня аммиака в крови пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы при отсутствии какого-либо диагноза в течение нескольких часов после появления неврологических симптомов для выявления печеночной недостаточности и проведения дифференциальной диагностики [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *дифференциально-диагностический ряд включает – острая печеночная недостаточность, хроническое заболевание печени, лекарственная гипераммониемия*

*(вальпроевая кислота**, фторурацил**, аспарагиназа**), дефект цикла мочевины, смешанные причины.*

- **Рекомендуется** провести определение уровня витаминов в крови пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы при отсутствии какого-либо диагноза для дифференциальной диагностики дефицитарных состояний [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *наиболее часто исследуют уровни витаминов B_1, B_9, B_{12}, C, PP.*

- **Не рекомендуется** исследование уровня тиамина с целью лабораторного подтверждения его дефицита перед началом лечения у пациентов с симптомами энцефалопатии Вернике алкогольного и неалкогольного генеза [2, 234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *энцефалопатия Вернике является угрожающим жизни заболеванием, поэтому лечение необходимо начинать, основываясь на клинических данных без лабораторного подтверждения дефицита уровня тиамина* [248, 249]. *До 90% витамина B_1 находится в эритроцитах и лейкоцитах, менее 10% - в плазме* [249, 250]. *Оценка уровня тиамина в плазме / сыворотке крови возможна, но обладает низкой диагностической ценностью* [250]. *Некоторые заболевания могут влиять на уровень тиамина. Снижается концентрация витамина B_1 в плазме / сыворотке крови при сепсисе, после множественных травм, аортокоронарного шунтирования* [251–253], *а также у пациентов с заместительной почечной терапией (предположительно за счет нарушения его всасывания), что определяет необходимость включать тиамин** в поливитаминную терапию для пациентов, находящихся на диализе* [254]. *Концентрация витамина B_1 повышается у пациентов с острым повреждением печени* [255].

- **Рекомендуется** провести исследование наличия в образцах крови и мочи наркотических средств, психотропных веществ, лекарственных средств (особенно из группы опиоидов, производных бензодиазепина, психодислептиков и каннабиноидов) (НМУ В01.045.012) в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями пациентам с клинической картиной поражения нервной системы и наличием отравления в анамнезе для уточнения диагноза [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести судебно-химическую и химико-токсикологическую экспертизу (исследования) содержания в крови, моче и внутренних органах (а также в образцах волос) алкоголя, наркотических средств и психотропных веществ, отравляющих

веществ, лекарственных средств (НМУ B01.045.012) пациентам с клинической картиной поражения нервной системы и отравлением в анамнезе для уточнения диагноза [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование уровня гликированного гемоглобина в крови у пациентов с симптомами поражения нервной системы, страдающих сахарным диабетом, с целью оценки компенсации сахарного диабета [256–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови пациентам с симптомами поражения нервной системы и заболеваниями щитовидной железы в анамнезе [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** провести исследование уровня свободного кортизола в слюне, или исследование уровня свободного кортизола в моче, или исследование уровня общего кортизола в крови пациентам с клинической картиной поражения нервной системы и высокой клинической вероятностью эндогенного гиперкортицизма для уточнения диагноза [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *1) исследование уровня свободного кортизола в слюне проводится в 23:00,*

2) исследование уровня свободного кортизола в моче проводится в суточном объеме мочи,

*3) исследование уровня общего кортизола в крови проводится утром на фоне приема 1 мг #дексаметазона** в 23:00 накануне исследования* [259].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Диагностика токсических и метаболических поражений нервной системы в первую очередь основана на сборе анамнеза и клиническом осмотре. При возникновении диагностических сомнений показано проведение нейровизуализации для исключения других заболеваний со сходной клинической картиной [8].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является приоритетным методом лучевой диагностики, при отсутствии возможности её выполнения - **компьютерная томография (КТ)** [8, 260]. Основные дифференциальные диагнозы: острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе венозный тромбоз и инфаркт спинного мозга; инфекционное, демиелинизирующее и аутоиммунное поражение; новообразования; церебральный вазоспазм; синдром задней обратимой энцефалопатии [260].

Токсические и метаболические поражения характеризуются [8, 163, 165, 260–262]:

- в большинстве случаев изменения отсутствуют или носят неспецифический характер [8, 260, 261], но ***при некоторых патологических состояниях выявляются характерные паттерны*** [8, 260].
- при наличии изменений отмечается: чаще всего симметричность поражения; избирательное вовлечение определенных структур мозга; отсутствие или минимальная выраженность масс-эффекта;
- для многих состояний описаны типичные и атипичные картины;
- в большинстве случаев МРТ является методом выбора;
- при КТ участки поражения зачастую выглядят гиподенсивными;
- при МРТ в первую очередь следует обращать внимания на FLAIR и ДВИ совместно с картами измеряемого коэффициента диффузии. ДВИ позволяют оценить проявления цитотоксического отёка, который может характеризовать остроту процесса, однако, со временем данные изменения нивелируются. Использование T2* взвешенных изображений, или изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI, SWAN, FSBB, Ven-BOLD) позволяет исключить микро- и макрокровоизлияния.
- контрастное усиление зачастую отсутствует. В первую очередь накопление контрастного средства свидетельствует о нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, который в норме не проходим для него.
- возможны комбинации различных паттернов (например, сочетание энцефалопатии Вернике и задней обратимой энцефалопатии у беременных).

Ниже представлены характерные паттерны для некоторых типов токсического и метаболического поражения нервной системы.

Кора головного мозга, характерными участками поражения являются:

Опиоид-ассоциированный амнестический синдром: гиппокампы с 2х сторон, ± мозжечок и базальные ядра. Выделяют CHANTER синдром при поражении гиппокампов, мозжечка и базальных ядер [263, 264].

Острая печёночная энцефалопатия: островковая доля, поясная извилина, таламусы, заднее бедро внутренней капсулы, перивентрикулярное белое вещество, дорзальная часть ствола мозга, кора (за исключением затылочной и перироландической области). Иногда наблюдается микрокровоизлияния [265–268].

Гипогликемическая энцефалопатия: кора (особенно задние отделы больших полушарий и островковая доля), гиппокампы, базальные ганглии, белое вещество (особенно заднее бедро внутренней капсулы), иногда валик мозолистого тела. Таламусы и

мозжечок обычно не изменены. Дифференциальная диагностика с гипоксически-ишемическим повреждением мозга [269–271].

Глубокое серое вещество, характерными участками поражения являются:

Энцефалопатия Вернике (алкогольного и неалкогольного генеза): сосцевидные тела, дорсомедиальные отделы таламусов, пластинка четверохолмия, периакведуктальное серое вещество, вдоль III желудочка мозга, иногда кора головного мозга и зубчатые ядра [163, 262, 267, 272–275].

Отравление метанолом: некроз базальных ядер, преобладание поражение скорлупы над бледным шаром, субкортикальное белое вещество, зрительный нерв, мозжечок. Иногда наблюдается контрастирование и кровоизлияния [260, 267, 276–278].

Отравление толуолом: таламусы, бледные шары, чёрная субстанция, зубчатые ядра (Т2ви↓); перивентрикулярное белое вещество, глубокое белое вещество (FLAIR↑); а также атрофия мозолистого тела, мозга и мозжечка. Наблюдается демиелинизация и реактивный глиоз в областях аномального сигнала на FLAIR, Т2 и Т2* взвешенных изображениях [279, 280].

Отравление угарным газом: бледные шары и белое вещество головного мозга. Иногда наблюдается кровоизлияния и контрастирование [281–285]. Может также приводить к аноксическому поражению головного мозга (как острому, так и отсроченному).

Токсическое воздействие метронидазола**: мозжечок, особенно зубчатые ядра, вестибулярные ядра (дно IV желудочка), покрышка мозга, ствол мозолистого тела [286, 287].

Уремическая энцефалопатия: базальные ядра, на границе серого вещества базальных ядер с формированием симптома вилки «lentiform fork sign», белое вещество – заднее бедро внутренней капсулы, иногда вовлечение таламусов, среднего мозга и медиальных отделов височных долей [288,289].

Приобретенная гепатоцеребральная дегенерация: бледные шары (Т1ви↑), затем субталамическая область и чёрная субстанция, средние ножки мозжечка (FLAIR↑)[290, 291].

Диабетическая стриатопатия (гипергликемическая гемихорея): скорлупа (Т1ви↑, ±FLAIR↑, ±КТ↑), хвостатое ядро (Т1ви↑, ±FLAIR↑, ±КТ↑), бледный шар (Т1ви↑, ±FLAIR↑, ±КТ↑)[292–294].

Белое вещество, характерными участками поражения являются:

Болезнь Маркиафавы–Биньями: изменения начинаются со ствола мозолистого тела, затем колено. Могут наблюдаться кровоизлияния. Описан симптом сэндвича:

поражение центральных слоёв мозолистого тела с интактным вентральным и дорзальным. Некроз и демиелинизация мозолистого тела наблюдаются при СЗА и недоедании (дефицит витаминов группы В) [295, 296].

Острая токсическая лейкоэнцефалопатия: перивентрикулярное белое вещество в виде больших сливных участков. Иногда отмечаются микрокровоизлияния и контрастирование. Выявляемая картина может быть связана с большим количеством различных состояний: с химиотерапией, иммунодепрессанты, противогрибковые препараты системного действия / антигельминтные препараты / противопротозойные препараты, опиоиды, героин, MDMA, печеночная энцефалопатия, уремия и т. д. [297–299].

Левамизол** ассоциированная лейкоэнцефалопатия: один или несколько ассиметричных округлых участков поражения белого вещества (иногда по типу псевдотуморозной демиелинизации), зачастую поражается семиовальный центр перивентрикулярное белое вещество и область базальных ядер, реже спинной мозг и мозжечок. Отмечается контрастирование по типу кольца и не замкнутого кольца (неконтрастирующийся участок зачастую обращён к коре), может наблюдаться слоистая структура и ограничение диффузии молекул воды на ДВИ, схожи с проявлениями острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) [260, 300, 301].

Героиновая лейкоэнцефалопатия «chasing the dragon»***:*** мозжечок (белое вещество и средние ножки в виде «крыльев бабочки», белое вещество в задних отделах больших полушарий, заднее бедро внутренней капсулы, пирамидные тракты. Отмечается интактное серое вещество и U-образные волокна. Вызвана вдыханием паров героина [302–304].

Синдром осмотической демиелинизации *(и*звестный ранее как понтинный миелинолиз, однако выделяют так же экстрапонтинный миелинолиз, который может наблюдаться без поражения ствола): центральные отделы ствола мозга, таламусы, базальные ядра, ствол мозолистого тела. Выделяют симптом трезубца: изменения в мосту, обходящие пирамидные тракты [305–309].

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES): вазогенный отёк белого вещества затылочных и теменных долей, изменения в наружных зонах смежного кровоснабжения, субкортикальная область ± кора. Иногда отмечаются атипичные проявления в виде: одностороннего поражения, поражение ствола и/или базальных ядер, поражение спинного мозга. Иногда наблюдается контрастное усиление [310–316].

Цитотоксическое поражение мозолистого тела (Cytotoxic lesions of the corpus callosum, CLOCCs) – цитотоксическое поражение мозолистого тела или синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела (MERS):

валик мозолистого тела по средней линии, иногда отмечается распространение на ствол мозолистого тела; истинное ограничение диффузии молекул воды на ДВИ в острую фазу [317,318].

Диабетическая кетонемическая кома (у пациентов с впервые выявленным СД 1***):*** диффузный отёк головного мозга, снижение дифференцировки серого и белого вещества по данным КТ, а также выявляться очаги инфаркта мозга, внутримозгового кровоизлияния, экстрапонтинный миелинолиз и венозные тромбозы [319–324].

Спинной мозг, характерными участками поражения являются:

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (дефицит витамина B12, вдыхание закиси азота, дефицит меди, фолиевой кислоты и витамина E)***:*** симметричное поражение задних столбов спинного мозга с формированием симптома перевёрнутой «V», начинаются часто в верхнегрудном отделе спинного мозга, иногда вовлекаются латеральные кортикоспинальные и латеральные спиноталамические тракты [325–332].

Следует отдельно отметить следующие состояния: синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, гипоксически-ишемическое повреждение мозга, отсроченная постгипоксическая лейкоэнцефалопатия и гиперосмолярное гипергликемическое состояние. Гипоксически-ишемическое повреждение мозга и отсроченная постгипоксическая лейкоэнцефалопатия не являются прямыми проявлениями токсических или метаболических нарушений, однако, эти состояния занимают важное место в дифференциальной диагностике благодаря характерным нейровизуализационным особенностям и их радиологические проявления часто имитируют проявления токсико-метаболической энцефалопатии.

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS***).*** Первоочередными методами диагностики являются КТ головного мозга и КТ-АГ для исключения кровоизлияния и оценки состояния церебральных артерий, но «золотым стандартом» остается селективная ангиография. Транскраниальная допплерография позволяет оценить степень вазоспазма магистральных артерий головного мозга и проводить динамическое наблюдение. Выполнение МРТ с контрастированием в высоком разрешение для визуализации сосудистой стенки (MR vessel wall imaging) в некоторых случаях может помочь в дифференциальной диагностике локального сужения артерий, связанных с васкулитом или интракраниальным атеросклерозом. Стоит отметить, что в критериях RCVS2 [333] вовлечение интракраниальных артерий свидетельствует в пользу исключения диагноза RCVS. Могут

быть выявлены: конвекситальные субарахноидальные кровоизлияния, лобарные кровоизлияния, инфаркты мозга (в том числе в зонах смежного кровоснабжения), признаки вазогенного отека (иногда с проявлениями, сходными с синдромом задней обратимой энцефалопатии), локальные сужения артерий по данным ангиографии (плавные, конические сужения, затрагивающие крупные и средние артерии, за которыми следуют аномально расширенные сегменты ветвей второго и третьего порядка, симптом «sausage on a string») [65,333–339].

Гипоксически-ишемическое повреждение мозга. Острое состояние, развивающееся вследствие остановки сердца, системной гипоперфузии, гипоксемии или асфиксии. Характерный паттерн поражения при МРТ: кора мозга зачастую совместно с перироландической корой, базальные ядра и таламусы, изолировано базальные ядра, зоны смежного кровоснабжения, иногда мозжечок. Характеризуется истинным ограничением диффузии молекул воды на ДВИ в первую неделю. При КТ иногда выявляются: симптом "белого мозжечка" и феномен псевдосубарахноидального кровоизлияния [340–347].

Отсроченная постгипоксическая лейкоэнцефалопатия. Особая форма демиелинизирующего поражения ЦНС, которая возникает через 2-4 недели после перенесенного гипоксически-ишемического эпизода, часто на фоне кажущегося клинического улучшения. Характерный паттерн поражения: глубокое белое вещество с истинным ограничением диффузии молекул воды на ДВИ, при этом характерно сохранение U-образных волокон. Состояние ассоциировано с интоксикацией угарным газом [348–350].

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (у пациентов с СД 2). Характерных нейрорадиологических признаков не имеет, но может приводить к появлению очагов острого цитотоксического отёка схожих с очагами острого инфаркта мозга [351–353]. У части пациентов также наблюдаются проявления диабетической стриатопатии [351].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является основным инструментальным методом оценки функционального состояния головного мозга, при этом характерные специфические изменения на энцефалограмме отмечаются лишь при эпилепсии и эпилептическом статусе [354]. Изменения на ЭЭГ при энцефалопатии любого генеза не специфичны, и отражают лишь ее выраженность.

Острый симптоматический эпилептический приступ (ОСЭП) – эпилептический приступ, возникающий в ответ на острое токсическое, метаболическое, инфекционное или структурное повреждение головного мозга [355]. В случае токсического и метаболического повреждения приступ следует считать ОСЭП если по данным лабораторных показателей

интоксикация сохраняется. Лабораторные показатели, указывающие на метаболические нарушения, приводящие к ОСЭП, представлены в таблице 6. Эпилептический приступ, развившийся на фоне прекращения длительного приема алкоголя считают ОСЭП если он возник в течение 48 часов после последнего употребления [355].

Таблица 6 – Лабораторные показатели, указывающие на метаболические нарушения, приводящие к острому симптоматическому эпилептическому приступу

Лабораторный показатель	Значения
Глюкоза	<36 mg/dL (2.0 mmol/L) or >450 mg/dL (25 mmol/L) with ketoacidosis
Натрий	<115 mmol/L
Кальций	<5.0 mg/dL (<1.2 mmol/L)
Магний	<0.8 mg/dL (<0.3 mmol/L)
Мочевина	>100 mg/dL (>35.7 mmol/L)
Креатинин	>10.0 mg/dL (>884 mmol/L)

Бессудорожный эпилептический статус (БСЭС) – клинико-электроэнцефалографический синдром, который проявляется внезапно развившимся сопором или комой, спутанностью сознания, мутизмом, психической замедленностью, автоматизмами. БСЭС встречается значительно реже, чем генерализованный тонико-клонический статус и составляет 5 – 20% всех случаев эпилептического статуса. Для диагностики БСЭС должны быть выявлены 2 принципиальных признака:

1) клинически очевидные изменения уровня сознания и поведения, которые отличаются от обычного состояния больного

2) эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Инструментальным методом подтверждения неврального уровня поражения, распространенности и симметричности процесса, определения типа повреждения сенсорных и/или моторных волокон периферических нервов конечностей (аксональный или демиелинизирующий) является **электронейромиография стимуляционная одного нерва (ЭНМГ)** / синоним – **исследование проведения по нерву (ИПН)** [7].

2.4.1. Инструментальная диагностика токсического поражения нервной системы

2.4.1.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга в экстренном порядке пациентам с нетипичной или неясной

клинической картиной (включая коматозные состояния) токсического поражения головного мозга для исключения острого нарушения мозгового кровообращения [8, 356].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга в плановом порядке пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной токсического поражения головного мозга для дифференциальной диагностики с другими типами поражения центральной нервной системы [8, 261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Интерпретацию (описание) результатов нейровизуализации рекомендуется производить строго в контексте клинической картины, данных анамнеза и результатов лабораторных исследований для проведения дифференциальной диагностики токсических, метаболических и других типов повреждения нервной системы* [8, 260].

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию головного мозга в плановом порядке пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной токсического поражения головного мозга для проведения дифференциальной диагностики с другими типами поражения центральной нервной системы при невозможности выполнить магнитно-резонансную томографию [8, 261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга всем пациентам с клинической картиной энцефалопатии Вернике для уточнения диагноза [63, 164, 248].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *МРТ головного мозга обладает низкой чувствительностью (53%), но высокой специфичностью (93%) в отношении диагностики ЭВ* [166]. *Чувствительность МРТ в отношении выявления ЭВ на фоне хронического употребления алкоголя – 53%* [159]. *Наибольшая чувствительность в отношении выявления признаков ЭВ установлена у T2 FLAIR изображений. На диффузионно-взвешенных изображениях зоны повреждения часто характеризует высокий сигнал, а измеряемый коэффициент диффузии (ADC) может быть нормальным, высоким или низким в зависимости от остроты процесса* [357]. *Типичные области выявления гиперинтенсивного сигнала на МРТ (на FLAIR, ДВИ, Т2 взвешенных изображениях) при ЭВ: медиальные отделы таламусов, мамиллярные тела, тектальная пластинка, околоводопроводная область и дно 4 желудочка* [2]. *Однако только у 58% пациентов с*

ЭВ выявляют изменения в данных участках головного мозга [166,358]. *Атипичные области локализации повышенного МР-сигнала (на FLAIR, ДВИ, Т2 взвешенных изображениях): мозжечок, ядра черепных нервов (VI, VII, VIII, XII пар), кора головного мозга (пре- и постцентральные извилины), базальные ганглии (скорлупа, хвостатое ядро). Повреждение в атипичных областях при ЭВ почти всегда обнаруживают сочетано с типичными локациями* [163,164,359]. *Отсутствие изменений по данным МРТ головного мозга не исключает диагноза ЭВ* [160].

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга в экстренном порядке пациентам с почечной недостаточностью и появлением очаговой неврологической симптоматики для исключения внутричерепного кровоизлияния [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию позвоночника (один отдел) (с прицельным исследованием верхнегрудного отдела спинного мозга) пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной подострой комбинированной дегенерации спинного мозга для исключения его сосудистого, демиелинизирующего или другого типа поражения [360, 361].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию головного мозга и компьютерно-томографическую ангиографию брахиоцефальных артерий в экстренном порядке пациентам с клинической картиной синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции для исключения интракраниального кровоизлияния и ишемии головного мозга [334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования пациентам с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции в динамике для оценки выраженности и течения вазоспазма [334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии и электроэнцефалографии с нагрузочными пробами пациенту с токсической энцефалопатией любого генеза с клиническим подозрением на бессудорожный эпилептический статус для диагностики и лечения этого состояния [362].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии:

Нагрузочные пробы, синонимы – функциональные пробы, активирующие пробы.

У пациентов с токсической энцефалопатией и клиническим подозрением на бессудорожный эпилептический статус является несоответствие лабораторно установленной концентрации токсикантов выраженности нарушения сознания. Ясное сознание, отсутствие спутанности, ауры, моторных и сенсорных симптомов исключает бессудорожный эпилептический статус и необходимость выполнения ЭЭГ.

Регистрацию ЭЭГ и ЭЭГ с нагрузочными пробами при подозрении на бессудорожный эпилептический статус следует проводить по алгоритму Зальцбургских критериев, подробно изложенному в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус» [354].

- **Не рекомендуется** регистрация ЭЭГ у пациентов с токсической энцефалопатией любого генеза, перенесших острый симптоматический эпилептический приступ с полным восстановлением сознания до доприступного уровня для диагностики и лечения этого состояния [363].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Однократные или серийные эпилептические приступы в острый период токсического повреждения головного мозга (в первые 24 часа) или до элиминации интоксиканта называют ОСЭП. Они не требуют лечения противоэпилептическими препаратами и не указывают на риск последующего развития симптоматической эпилепсии. Отсутствие восстановления сознания до исходного уровня после окончания клинической фазы ОСЭП может указывать на переход судорожного ОСЭП в бессудорожную форму. Лишь в этом случае показана регистрация ЭЭГ и ЭЭГ с нагрузочными пробами.*

2.4.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва (ЭНМГ) пациентам с клинической картиной полинейропатии для подтверждения невронального уровня поражения, уточнения распространенности процесса и выявления типа вовлеченных толстых миелинизированных волокон (сенсорные и/или моторные) [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *В большинстве случаев выявляют генерализованный аксональный характер изменений, с преимущественным поражением аксонов сенсорных волокон периферических нервов, с большим вовлечением нижних конечностей. Демиелинизирующий характер поражения аксонов сенсорных и моторных волокон наблюдают при токсических*

*полинейропатиях вследствие приема прокаинамида** (подобная хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии).*

*ЭНМГ исследование не информативно для диагностики полинейропатии с поражением тонких сенсорных волокон, наблюдаемых при лекарственно-индуцированных нейропатиях вследствие приема пиридоксина** (B_6), никотиновой кислоты (B_3), хлорамфеникола**, лефлуномида**, противовирусных препаратов прямого действия (диданозин**, ставудин*).*

2.4.2. Инструментальная диагностика метаболического поражения нервной системы

2.4.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга в экстренном порядке пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной (включая коматозные состояния) метаболического поражения головного мозга для исключения острого нарушения мозгового кровообращения [8,356].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга в плановом порядке пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной метаболического поражения головного мозга для дифференциальной диагностики с другими типами поражения центральной нервной системы [8,261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Интерпретацию (описание) результатов нейровизуализации рекомендуется производить строго в контексте клинической картины, данных анамнеза и результатов лабораторных исследований для проведения дифференциальной диагностики токсических, метаболических и других типов повреждения нервной системы* [8,260].

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию головного мозга в плановом порядке пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной метаболического поражения головного мозга для проведения дифференциальной диагностики с другими типами поражения центральной нервной системы при невозможности выполнить магнитно-резонансную томографию [8,261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга всем пациентам с клинической картиной энцефалопатии Вернике для уточнения диагноза [2,63,164,248,358].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *МРТ головного мозга обладает низкой чувствительностью (53%), но высокой специфичностью (93%) в отношении диагностики ЭВ* [166]. *Чувствительность МРТ в отношении выявления ЭВ неалкогольного генеза выше и достигает 100%* [159]. *Наибольшая чувствительность в отношении выявления признаков ЭВ установлена у Т2 FLAIR изображений. На диффузионно-взвешенных изображениях зоны повреждения часто характеризует высокий сигнал, а измеряемый коэффициент диффузии (ADC) может быть нормальным, высоким или низким в зависимости от остроты процесса* [357]. *Типичные области выявления гиперинтенсивного сигнала на МРТ (на FLAIR, ДВИ, Т2 взвешенных изображениях) при ЭВ: медиальные отделы таламусов, мамиллярные тела, тектальная пластинка, околоводопроводная область и дно 4 желудочка* [2]. *Однако только у 58% пациентов с ЭВ выявляют изменения в данных участках головного мозга* [166, 358]. *Атипичные области локализации повышенного МР-сигнала (на FLAIR, ДВИ, Т2 взвешенных изображениях): мозжечок, ядра черепных нервов (VI, VII, VIII, XII пар), кора головного мозга (пре- и постцентральные извилины), базальные ганглии (скорлупа, хвостатое ядро). Повреждение в атипичных областях при ЭВ почти всегда обнаруживают сочетано с типичными локациями* [163, 164, 359]. *Отсутствие изменений по данным МРТ головного мозга не исключает диагноза ЭВ* [160].

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга в экстренном порядке пациентам с уремической энцефалопатией при развитии очаговой неврологической симптоматики для исключения внутричерепного кровоизлияния [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию позвоночника (один отдел) (с прицельным исследованием верхне-грудного отдела спинного мозга) пациентам с нетипичной или неясной клинической картиной подострой комбинированной дегенерации спинного мозга для исключения его сосудистого, демиелинизирующего или другого типа поражения [360, 361].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию головного мозга и компьютерно-томографическую ангиографию брахиоцефальных артерий в экстренном порядке пациентам с клинической картиной синдрома обратимой церебральной

вазоконстрикции для исключения интракраниального кровоизлияния и ишемии головного мозга [334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить ультразвуковую допплерографию транскраниальную артерий методом мониторирования пациентам с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции в динамике для оценки выраженности и течения вазоспазма [334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии и электроэнцефалографии с нагрузочными пробами пациенту с метаболической энцефалопатией любого генеза с клиническим подозрением на бессудорожный эпилептический статус для диагностики и лечения этого состояния [362].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Нагрузочные пробы, синонимы – функциональные пробы, активирующие пробы.*

У пациентов с метаболической энцефалопатией и клиническим подозрением на бессудорожный эпилептический статус является несоответствие лабораторно установленной концентрации токсикантов выраженности нарушения сознания. Ясное сознание, отсутствие спутанности, ауры, моторных и сенсорных симптомов исключает бессудорожный эпилептический статус и необходимость выполнения ЭЭГ.

Регистрацию ЭЭГ и ЭЭГ с нагрузочными пробами при подозрении на бессудорожный эпилептический статус следует проводить по алгоритму Зальцбургских критериев, подробно изложенному в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус» [354].

- **Не рекомендуется** регистрация ЭЭГ у пациентов с метаболической энцефалопатией любого генеза, перенесших острый симптоматический эпилептический приступ с полным восстановлением сознания до доприступного уровня для диагностики и лечения этого состояния [363].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Однократные или серийные эпилептические приступы в острый период метаболического повреждения головного мозга (в первые 24 часа) или до элиминации интоксиканта называют ОСЭП. Они не требуют лечения противоэпилептическими препаратами и не указывают на риск последующего развития симптоматической эпилепсии. Отсутствие восстановления сознания до исходного уровня после окончания клинической фазы ОСЭП может указывать на переход судорожного ОСЭП в*

бессудорожную форму. Лишь в этом случае показана регистрация ЭЭГ и ЭЭГ с нагрузочными пробами.

2.4.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва (ЭНМГ) пациентам с сахарным диабетом и подозрением на полинейропатию с целью проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями периферического нейромоторного аппарата, имеющих сходную клиническую картину [364].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Исследование рекомендуется проводить в связи с высокой вероятностью развития дизиммунных нейропатий при сахарном диабете.*

Электрофизиологические критерии ЭНМГ диагностики диабетической полинейропатии не разработаны.

Типичным является симметричный, первично аксональный характер поражения периферических нервов, с преобладанием изменений в нервах нижних конечностей и преимущественным поражением аксонов чувствительных нервов. Описанные нейрофизиологические изменения часто сочетаются с электрографическими признаками карпального туннельного синдрома.

ЭНМГ исследование не информативно для диагностики диабетической полинейропатии с поражением тонких сенсорных волокон и автономной диабетической полинейропатии.

2.5 Иные диагностические исследования

Пациентам с клинической картиной токсического или метаболического поражения нервной системы при неустановленном диагнозе могут потребоваться такие исследования как КТ органов грудной полости, органов брюшной полости и малого таза, МРТ позвоночника (один отдел), тональная аудиометрия для выявления часто встречающихся несимптомных нарушениях в других органах, позвоночнике, ЦНС, ПНС [8]. Однако, наиболее часто требуются следующие дополнительные диагностические исследования:

- **Рекомендуется** проведение спинномозговой пункции (люмбальной пункции) пациентам с клинической картиной токсического или метаболического поражения нервной системы при неустановленном диагнозе с целью проведения дифференциального диагноза [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Особенно, в случаях измененного уровня сознания, при наличии повышения температуры тела для исключения менингоэнцефалита.*

2.5.1. Иные диагностические исследования при токсическом поражении нервной системы

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-токсиколога первичный специализированного учреждения пациентам с клинической картиной токсической энцефалопатии и острым отравлением химической этиологии с целью исключения острого отравления [3].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный в плановом порядке пациентам с нарушением зрения различной степени тяжести и выявленным анамнезом токсического поражения нервной системы с целью сохранения органа зрения [186, 365, 366].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Первичный осмотр врача-офтальмолога включает в себя стандартное определение остроты зрения (визометрию), внутритриглазного давления (офтальмотонометрию), биомикроскопию переднего отрезка глаза и офтальмоскопию глазного дна. Для верификации диагноза необходимо провести дополнительные обследования: когерентную офтальмоскопию сетчатки и зрительного нерва, компьютерную периметрию, флюоресцентную ангиографию глаза, УЗИ глазного яблока и цветовая допплерография сосудов глаза.*

Пациенты с АЗН могут получать лечение по данному заболеванию в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара. В зависимости от этиологии, патогенеза и степени повреждения зрительного нерва для каждого больного индивидуально устанавливается частота повторных консультаций, но не реже 1 раза в 6 месяцев в первые 2 года от момента установления диагноза [186,365,366].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный в экстренном порядке пациентам с токсическим поражением нервной системы и быстро прогрессирующим снижением остроты зрения или внезапно возникшей слепотой с целью сохранения органа зрения [186, 365–367].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный пациентам с развитием синдрома Корсакова у пациентов с токсическим поражением нервной системы с целью установления диагноза [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Синдром Корсакова включает симптомы: антероградную амнезию, ретроградную амнезию, конфабуляции, расстройство исполнительных функций, эмоциональные нарушения* [368]. *Энцефалопатия Вернике – острый период синдрома Вернике-Корсакова, в хронической стадии которого возникает синдром Корсакова* [2]. *Синдром Корсакова обусловлен повреждением дорсальных отделов таламуса и сосцевидных тел и чаще возникает пациентов с ЭВ, которые не получали лечение* [158]. *По данным Manzo G. и соавт. (2014), синдром Корсакова развивается у 85% выживших пациентов* [164].

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с токсическим поражением нервной системы при выявлении симптомов снижения параметров памяти, внимания, мышления, исполнительных функций и спонтанного высказывания или соответствующих жалоб со стороны пациента с целью определения степени выраженности когнитивных дефицитов и нарушений психической деятельности для последующего планирования мероприятий психокоррекционной, психотерапевтической или реабилитационной направленности [235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре пациентам с токсическим поражением нервной системы при наличии двигательных нарушений с целью улучшения исхода заболевания [369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *На консультацию к врачу по лечебной физкультуре в обязательном порядке направляются пациенты с двигательными нарушениями. Все пациенты получают домашнюю самореабилитацию.*

2.4.2. Иные диагностические исследования при метаболическом поражении нервной системы

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный пациентам с поражением нервной системы предположительно метаболического генеза (получены положительные результаты лабораторных исследований, характеризующие эндокринные нарушения) с целью установления этиологии заболевания [370].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный в плановом порядке пациентам с нарушением зрения различной степени тяжести и

выявленным анамнезом токсического поражения нервной системы с целью сохранения органа зрения [186, 365, 366].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Первичный осмотр врача-офтальмолога включает в себя стандартное определение остроты зрения (визометрию), внутритриглазного давления (офтальмотонометрию), биомикроскопию переднего отрезка глаза и офтальмоскопию глазного дна. Для верификации диагноза необходимо провести дополнительные обследования: когерентную офтальмоскопию сетчатки и зрительного нерва, компьютерную периметрию, флюоресцентную ангиографию глаза, УЗИ глазного яблока и цветовая допплерография сосудов глаза.*

Пациенты с АЗН могут получать лечение по данному заболеванию в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара. В зависимости от этиологии, патогенеза и степени повреждения зрительного нерва для каждого больного индивидуально устанавливается частота повторных консультаций, но не реже 1 раза в 6 месяцев в первые 2 года от момента установления диагноза.

Исключение: больные с пролиферативной диабетической ретинопатией и глаукомой. Стандартом наблюдения в данном случае является посещение врача-офтальмолога 1 раз в 3 месяца постоянно, при условии отсутствия выраженного ухудшения [186, 365, 366].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный в экстренном порядке пациентам с метаболическим поражением нервной системы и быстро прогрессирующим снижением остроты зрения или внезапно возникшей слепотой с целью сохранения органа зрения [186,365–367].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с метаболическим поражением нервной системы при выявлении симптомов снижения параметров памяти, внимания, и мышления или соответствующих жалоб со стороны пациента с целью определения степени выраженности когнитивных дефицитов и нарушений психической деятельности для последующего планирования мероприятий психокоррекционной, психотерапевтической или реабилитационной направленности [237]**.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре пациентам с метаболическим поражением нервной системы при наличии двигательных нарушений с целью улучшения исхода заболевания [371].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *На консультацию к врачу по лечебной физкультуре в обязательном порядке направляются пациенты с двигательными нарушениями. Все пациенты получают домашнюю самореабилитацию.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Оказание скорой медицинской помощи вне медицинской организации при остром токсическом и метаболическом поражении нервной системы

- **Рекомендуется** медицинская эвакуация пациента с острым токсическим нервной системы в многопрофильный стационар, специализирующийся на лечении острых отравлений с целью лечения основного заболевания (отравления) [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** обеспечение проходимости дыхательных путей, а при снижении уровня бодрствования и / или развитии острой дыхательной недостаточности – проведение искусственной вентиляции лёгких пациенту с острым токсическим или метаболическим поражением нервной системы с целью восстановления функции дыхания [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение комбинации лекарственных препаратов – #декстрозы** 40% 0,5-1 г/кг для внутривенного введения, флумазенила 0,3 мг для внутривенного введения, #тиамина** 100 мг для внутривенного введения пациентам, находящимся в коме, когда причина комы ещё не установлена, а также при брадипноэ и миозе - #налоксон** 0,4 мг для внутривенного введения, повышая его дозу до 2 мг с целью воздействия на различные причины комы, включая передозировку наркотиками и гипогликемию [372–374].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия внутривенно струйно в дозе 3,0 мг/кг в сутки всем пациентам с острой алкогольной интоксикацией тяжёлой степени (алкогольной комой) на фоне стандартной дезинтоксикационной терапии, с целью сокращения времени выхода пациентов из

состояния комы, нормализации биоэлектической активности головного мозга, проводящей системы сердца, нормализации газового состава крови и кислотно-основного состояния, уровня лактата, содержания калия, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина и его фракции, купирования развития изменений характерных для абстинентного синдрома, устранения тревожности, вегето-сосудистых расстройств [375–378].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

3.2. Оказание медицинской помощи в отделении интенсивной терапии при остром токсическом и метаболическом поражении нервной системы

Лечение пациента ***с токсическим или метаболическим*** поражением нервной системы в отделении интенсивной терапии включает:

симптоматическое лечение,

этиологическое лечение [8].

Симптоматическое лечение проводят независимо от этиологии [8]:

Контроль витальных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Контроль уровня глюкозы и натрия.

Предотвращение гиперкапнии / тяжелой гипокапнии.

Обеспечение комфортной окружающей среды: тихая обстановка с освещением низкой интенсивности и выключением света в ночное время, беруши и маски для глаз, наличие часов в комнате.

При снижении уровня бодрствования – проведение ИВЛ.

Лечение судорожных приступов (не имеет особенностей, но часто за эпилептическую активность принимают миоклонус или трехфазные волны).

Профилактика инфекционных и венотромботических осложнений.

Купирование психомоторного возбуждения.

- **Рекомендуется** обеспечение проходимости дыхательных путей, нормализация газообмена и легочной вентиляции, стабилизация гемодинамических показателей всем пациентам с токсическим или метаболическим поражением нервной системы осложненным дыхательной / сердечно-сосудистой недостаточностью [8, 379–381].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение мероприятий, направленных на профилактику венотромботических осложнений (см. комментарий) пациентам с острым токсическим или метаболическим поражением нервной системы и ограничением подвижности с целью профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Мероприятия, направленные на профилактику венотромботических осложнений, включают: раннюю активизацию пациента, предотвращение водно-электролитных расстройств, назначение профилактических доз гепарина натрия** (нефракционированный гепарин) (5000 единиц подкожно 2 или 3 раза в день) или низкомолекулярных гепаринов (АТХ B01AB группа гепарина), применение перемежающейся пневматической компрессии (А21.12.002 Перемежающаяся пневмокомпрессия). Выбор метода осуществляют индивидуально.*

- **Рекомендуется** фиксация пациентов с отравлением вследствие употребления ПАВ при уровне возбуждения более + 1 по шкале RASS, с целью предупреждения ауто- и гетероагрессивных действий с их стороны и обеспечения безопасного проведения лечебных манипуляций [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Фиксация должна проводиться максимально деликатно, с использованием мягких нетравматичных средств (полотенцами, простынями, матерчатыми ремнями и т. п.). Надежно фиксируют каждую конечность и плечевой пояс, нельзя допускать сдавливания нервных стволов и кровеносных сосудов. Зафиксированный пациент должен постоянно находиться в поле зрения персонала. Фиксация не предполагает снятие надзора, а напротив, требует круглосуточного наблюдения и постоянного мониторинга состояния больного. Применение фиксации пациента должно быть обосновано и требует обязательной записи в медицинской документации с указанием времени назначения и отмены этой меры и описания изменений в дальнейшем состоянии пациента*.

- **Рекомендуется** назначение препарата из группы анксиолитики – #диазепам** и препарата из группы антипсихотических средств – #галоперидол** или #дроперидол** пациентам с отравлением психотропными веществами при наличии психомоторного возбуждения с целью седации [382–387].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*Препаратом выбора является #диазепам**, который назначается 5-10 мг болюсно (в/в медленно), затем поддерживающая доза от 0,03 до 0,10 мг/кг каждые 0,5–6 часов [382]. Необходимо учитывать, что #диазепам** и другие анксиолитики противопоказаны при острой интоксикации веществами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС,*

поэтому при кратковременном возбуждении пациентов в состоянии алкогольной интоксикации применять их не следует.

Рекомендуемые дозы препаратов:

*#диазепам** раствор, 5-10 мг медленно в/в (поддерживающая доза от 0,03 до 0,10 мг/кг каждые 0,5–6 часов);*

*#галоперидол** раствор 5 мг в/м (дозу можно повторить через час, максимальная суточная доза 20 мг/сут);*

*#дроперидол** раствор 5-10 мг в/м пациентам с отравлением психотропными веществами при наличии психомоторного возбуждения.*

- **Рекомендуется** назначение препарата группы антипсихотические средства внутривенно или внутримышечно #галоперидол** пациентам с психомоторным возбуждением при острой интоксикации ПАВ и неэффективности анксиолитика с целью купирования психомоторного возбуждения [388].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *При острой интоксикации ПАВ стимулирующего действия, психотических состояниях с возбуждением очень важно, по возможности, быстро купировать возбуждение снотворными и седативными средствами, т.к. в этих состояниях потребности ЦНС в кислороде и энергетических субстратах резко возрастают. Возможности их доставки у наркологических больных, как правило, снижены, что может привести к кислородному голоданию, нарушению функции ЦНС, отеку мозга. Терапию снотворными и седативными средствами следует проводить с осторожностью, избегая излишней седации. Препаратом выбора является #Галоперидол**, который назначается в виде 0,5% раствора не более 10 мг разово.*

- **Рекомендуется** проведение мотивационного интервью врачом любой специальности или медицинским психологом с пациентом с токсическим поражением нервной системы и употреблением алкоголя или иных ПАВ для оценки уровня употребления, информирования о негативных последствиях, поиска и обсуждения факторов, способствующих воздержанию с целью помочь индивиду прекратить или сократить их употребление, мотивированию к обращению за наркологической помощью [389–393].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *специфическая лечебная стратегия, с пациентом проводится структурированный диалог короткой продолжительности специалистом медицинской организации (врачом, медицинским психологом).*

Этиологическое лечение (лечение основного заболевания / отравления) проводят в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями [8].

3.3. Лечение пациентов с токсическим поражением нервной системы

3.3.1. Токсическое поражение центральной нервной системы

I. Алкогольная энцефалопатия

- **Рекомендуется** внутривенное введение #тиамина** в дозе до 900 мг/сутки в течение 3 суток пациентам с алкогольной энцефалопатией и симптомами поражения нервной системы для улучшения восстановления неврологических и когнитивных функций [394]..

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Хроническое употребление алкоголя приводит к дефициту витаминов группы В, в частности, тиамина. Гиповитаминоз тиамина приводит к нарушению нервной проводимости в ЦНС и ПНС с последующим развитием энцефалопатии Гайе-Вернике и полинейропатии.

- **Рекомендовано** назначение #Цитиколина** пациентам с алкогольной энцефалопатией с целью улучшения когнитивных функций [395–398].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель*..

- **Рекомендовано** назначение Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислоты** пациентам с алкогольной энцефалопатией с целью восстановления когнитивных функций [399].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают внутривенно капельно в дозе 10 мл в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида** в течение 10 дней, далее внутрь по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней.*

- **Рекомендовано** назначение Полипептидов коры головного мозга скота** пациентам с алкогольной энцефалопатией [400].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 10 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней.*

- **Рекомендовано** назначение #Пирацетама** пациентам с алкогольной энцефалопатией [401–403].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: при парентеральном введении суточная дозировка определяется конкретными показателями и колеблется от 3–4 г (при алкогольном абстинентном

синдроме) до 10–15 г (при коматозных состояниях). При купировании алкогольного делирия #пирацетам** вводят парентерально в дозе до 4 г. *Препарат назначают в виде 20% р-ра внутривенно* [404].

- **Рекомендовано** назначение Глицина** пациентам с алкогольной энцефалопатией [405, 406].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 100 мг 2-3 раза в сутки в течение 30 дней.*

- **Рекомендовано** назначение Гамма-аминомасляной кислоты пациентам с алкогольной энцефалопатией [405, 407].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 0,5 г 3 раза в день*.

- **Рекомендовано** назначение #Пентоксифиллина** пациентам с алкогольной энцефалопатией с целью улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови [404].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 5 мл внутривенно*.

II. Энцефалопатия Вернике

- **Рекомендуется** внутривенное введение #тиамина** в дозе 1000 мг/сутки 4–7 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе от 100 до 1000 мг/сутки в течение 30 дней пациентам с энцефалопатией Вернике с целью лечения [2][234, 248].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Основой лечения ЭВ является незамедлительное назначение #тиамина** при подозрении на данное заболевание, так как при раннем начале терапии, клинические и радиологические симптомы ЭВ обратимы, вплоть до полного восстановления: регресс глазодвигательных симптомов происходит в течение нескольких часов или дней, атаксии – в течение 8-14 дней, восстановление уровня бодрствования – в течение нескольких дней или недель* [2, 408]. *Передозировка #тиамином** маловероятна, т.к. витамины группы В являются водорастворимыми. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, #тиамин** предпочтительнее вводить внутривенно, а не внутримышечно* [229].

В связи с тем, что назначение внутривенно и в дозе 1000 мг/сутки [234] *не предусмотрено официальной инструкцией по применению #тиамина** (разрешенные пути введения – внутрь и внутримышечно), введение препарата в соответствии с*

представленной рекомендацией должно проводиться на основании решения врачебной комиссии.

III. Токсическая энцефалопатия

- **Рекомендовано** назначение #Этилметилгидроксипиридина сукцинат** пациентам с токсической энцефалопатией [408].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 5% раствора 4 мл 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 5–10 суток – энцефалопатия / в дозе 500 мг (10 мл) в сутки внутривенно капельно в течение 4 дней – отравление психодислептиками / парентерально по 100–400 мг 2 раза в сутки (200–800 мг/сут) в течение 15 дней – интоксикация ПАВ и синдром отмены ПАВ.*

- **Рекомендовано** назначение Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** пациентам с токсической энцефалопатией [409–411].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *при токсической энцефалопатии препарат вводят в объеме 10 мл на введение 2 раза в сутки через 8-12 часов в течение 5 дней. При коматозном состоянии - в объеме 20 мл на введение в разведении на 200 мл раствора декстрозы. При посленаркозном угнетении сознания – однократно в тех же дозах.*

*Возможно назначение препарата в дозе 20 мл на 400 мл 5% декстрозы** 2 раза в сутки курсом 7 дней* [412] *или в дозе 0,57 мл/кг массы тела в сутки ежедневно в течение 9 дней* [413] *или в дозе 20 мл 1 раз в сутки ежедневно* [410, 414].

- **Рекомендуется** раннее назначение #нимодипина** больным с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции для улучшения исхода заболевания [415].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий*: препарат назначают в дозе 30 мг каждые 8-12 часов внутрь в течение 30 дней. В исследовании Cho S. и соавт. (2019) сравнивали продолжительность клинического течения синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции у пациентов трех групп, выделенных в соответствии с временем, прошедшим от начала заболевания до инициации терапии #нимодипином**. Раннее (менее 6 дней) начало лечения характеризовалось наиболее короткой продолжительностью клинических проявлений данного синдрома* [415].

3.1.2. Токсическое поражение периферической нервной системы

I. Алкогольная полиневропатия

- **Рекомендовано** назначение #Тиамина** пациентам с алкогольной полинейропатией для восполнения возникшего витаминного дефицита с целью остановки прогрессирования заболевания [192].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают в дозе по 2–3 мл 5%-го раствора внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием* [416].

- **Рекомендовано** назначение Пиридоксина+Тиамина+Цианокобаламина в терапии позитивных и негативных симптомов алкогольной полиневропатии ссылка [417].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе по 2 мл внутримышечно в течение 10 дней, далее по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2-3 месяцев.*

- **Рекомендовано** назначение Тиоктовой кислоты** пациентам с алкогольной полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома и выраженности онемения [71,416].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 600 мг внутрь 1 раз в сутки утром за 30 минут до еды в течение 1,5-2 месяцев; в тяжелых случаях лечение начинают с парентерального введения препарата в течение 2-4 недель, затем – переводят на таблетированную форму.*

- **Рекомендовано** назначение #Депротеинизированный гемодериват крови телят пациентам с алкогольной полинейропатией [418].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 200 мг 1 раз в сутки – 5 мл препарата на 100 мл физ. Раствора натрия хлорида** внутривенно капельно, курс лечения – 3 недели***.**

- **Рекомендовано** назначение #Габапентина пациентам с алкогольной полинейропатией с целью лечении нейропатического болевого синдрома [416,419,420].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 300 мг 1 раз в сутки, с дальнейшим увеличение дозы до 1800 мг в сутки (разделить на 3 приема). Длительность лечения 6 недель с последующей медленной отменой препарата.*

- **Рекомендовано** назначение #Прегабалина** пациентам с алкогольной полинейропатией при наличии аллодинии с целью лечении нейропатического болевого синдрома [416].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе с 75 мг 1 раз в сутки вечером в течение недели, затем дозу постепенно увеличивают до 300 мг в сутки.*

- **Рекомендовано** назначение #Карбамазепина** пациентам с алкогольной полинейропатией с целью лечении нейропатического болевого синдрома [416].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 100-200 мг 1-2 раза в сутки, как правило, достаточным является постепенное повышение дозы до 400 мг 2-3 раза в сутки.*

- **Рекомендовано** назначение #Амитриптилина** (пациентам с алкогольной полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома [421].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 50-150 мг 1 раз в сутки на ночь или дозу делят на 2—3 приема.*

II. Лекарственная полиневропатия

- **Рекомендуется** оценка и обсуждение с пациентом целесообразности снижения дозы, прекращения лечения, замены на препарат(ы), не индуцирующие развитие лекарственной полинейропатии, при возникновении лекарственной полинейропатии [422].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *лечащий врач и пациент могут принимать разные решения о целесообразности продолжении терапии в том, случае, когда у пациента развиваются выраженные проявления ПНП. В таких ситуациях лечащий врач может определить, разумно ли использовать альтернативные схемы лечения, которые не вызывают нейротоксичности.*

- **Рекомендовано** назначение #Пиридоксина** пациентам с лекарственной полинейропатией (противотуберкулезные препараты) [423].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *препарат назначают в дозе от профилактической 10 мг 1 раз в сутки до 100 мг в сутки.*

- **Рекомендовано** назначение #Тиоктовой кислоты** пациентам с лекарственной полинейропатией (химиотерапия) [424][425].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают в дозе по 600 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно ежедневно в течение 3 недель, затем по 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1 месяца* [424][426, 427]. *Положительный эффект применения наблюдали при совместном назначении #Тиоктовой кислоты** и Ипидакрина* [425].

- **Рекомендовано** назначение Ипидакрина пациентам с лекарственной полинейропатией (химиотерапия) [425].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают подкожно или внутримышечно в дозе по 5–15 мг 1–2 раза в сутки, курс 10–15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней); далее лечение продолжают таблетированной формой препарата: по 20–60 мг в сутки внутрь в течение 20 дней или по 20-60 мг в сутки внутрь в течение 30 дней* [425,427].

- **Рекомендуется** местное применение геля с содержанием в его составе #лидокаина** на область боли пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома в качестве дополнительной терапии [428].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *также симптомы боли может смягчить местное применение 1-3 г 1% крема с ментолом на беспокоящую область 2-3 раза в сутки в течение 3-4 недель* [429].

- **Рекомендуется** местное применение пластыря с содержанием в его составе 5% #лидокаина на область боли у пациентов с локализованным болевым синдромом с целью уменьшения болевого синдрома [430–432].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий:

назначают пластырь с 5% #лидокаином до 3 пластырей в сутки, курсом до 4 недель.

- **Рекомендуется** назначение габапентина пациентам с нейропатической болью с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома [432–435].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут. Необходимо учитывать, что при применении габапентина в дозе более 1800 мг/сут дополнительная эффективность не отмечается. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или можно увеличивать дозу постепенно до 900 мг в сутки в течение первых 3-х дней по следующей схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки.*

- **Рекомендуется** назначение прегабалина** пациентам с нейропатической болью для уменьшения интенсивности болевого синдрома [433, 435,436].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день после промежутка продолжительностью 3–7 дней, при необходимости – до максимальной дозы 600 мг в день после дополнительного промежутка продолжительностью 7 дней. По сравнению с габапентином прегабалин** быстрее абсорбируется и имеет более высокую биодоступность*.

- **Рекомендуется** назначение #дулоксетина пациентам с нейропатической болью с целью уменьшения болевого синдрома [436].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 30 мг в сутки внутрь* [436] *в течение 1 недели, затем дозу увеличивают до 60 мг в сутки (возможно в дальнейшем титрация до 120 мг в сутки)*[432].

- **Рекомендуется** назначение #венлафаксина пациентам с нейропатической болью с целью уменьшения болевого синдрома при невозможности назначения #дулоксетина [436].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 75-150 мг в сутки* [432].

- **Рекомендуется** назначение #амитриптилина** пациентам с нейропатической болью с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома [437].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 25-50 мг в сутки в течение 6 месяцев и более, при стойком болевом синдроме допускается увеличение суточной дозы до 150 мг* [438]. *Начинать терапию следует с низких доз (например, 6,25-12,5 мг перед сном) с постепенным увеличением дозировки до достижения эффекта или появления побочных эффектов. #Амитриптилин** оказывает антихолинергическое, антигистаминное и седативное действие, которое способствует улучшению качества сна у пациентов с хронической болью, особенно в случаях, когда боль усиливается ночью* [437,439].

- **Рекомендуется** назначение опиоидов (трамадол** тапентадол**, фентанил** (пластырь трансдермальный) пациентам с нейропатической болью для уменьшения интенсивности болевого синдрома при неэффективности вышеперечисленной обезболивающей терапии [440].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *трамадол** назначают в дозе 50-400 мг в сутки по требованию, #тапентадол** 50-500 мг в сутки по требованию, фентанил** (пластырь трансдермальный) 25-100 мкг в час, по требованию. При назначении обезболивающей*

терапии не обязательно последовательно идти от одной ступени терапии к другой: пациент с тяжелым болевым синдромом сразу может нуждаться в сильных опиоидных анальгетиках. Переход с одной ступени терапии на следующую определяется усилением боли, недостаточным ответом на применяемую обезболивающую терапию и побочными эффектами лекарственных препаратов у конкретного пациента [433, 441].

У всех пациентов, принимающих опиоиды, есть риск развития запора [441]. *Частота появления запоров достигает 90%. Опиоиды тормозят продольную перистальтику кишечника при одновременном спастическом усилении сокращений гладкой мускулатуры. Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных средств осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактулоза**, макрогол** и др.), средств, стимулирующих функцию толстого (сеннозиды А и В** (код АТХ, А06АВ, Контактные слабительные средства), бисакодил**, натрия пикосульфат и тонкого (клещевины обыкновенной семян масло, парафин жидкий) кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, т. к. к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается* [442].

III. Полинейропатия, вызванная другими токсичными веществами

- **Рекомендуется** назначение Пиридоксина+Тиамина+Цианокобаламина пациентам с токсической полинейропатией с целью улучшения метаболических процессов в нервной системе [443].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение #тиоктовой кислоты** пациентам с токсической (алкогольной) полинейропатией [444].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *препарат назначают в дозе 600 мг 1 раз в сутки.*

- **Рекомендовано** назначение #Депротеинизированный гемодериват крови телят пациентам с токсической полинейропатией (в том числе, неясной этиологии) [418].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 200 мг 1 раз в сутки – 5 мл препарата на 100 мл физ. раствора внутривенно капельно, курс лечения – 3 недели***.**

- **Рекомендуется** местное применение геля с содержанием в его составе #лидокаина** на область боли пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома в качестве дополнительной терапии [428].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** местное применение пластыря с содержанием в его составе 5% #лидокаина на область боли пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома в качестве дополнительной терапии [446, 447].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение противоэпилептических препаратов (габапентин, прегабалин**) пациентам с нейропатической болью в качестве монотерапии или комбинации с препаратами других групп с целью уменьшения выраженности болевого синдрома – таблица 7 [447–450].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Таблица 7 – Препараты для лечения нейропатической боли.

Лекарственное средство	**Режим дозирования**	**Терапевтическая суточная доза**	**Частые побочные эффекты**
Габапентин (код АТХ - N02BF01, N03AX12) [447]	300 мг 1 раз в день; каждый день увеличивать дозу на 300 мг до 900 мг в сутки, затем – на 300 мг каждые 3-5 дней.	900-3600 мг	Амнезия, спутанность сознания, головокружение, сонливость, депрессия, тошнота, нечеткость зрения, периферические отеки, отеки лица, запор, вздутие живота, увеличение веса.
Прегабалин** (код АТХ - N02BF02) [448]	75 мг 2 раза в день	600 мг	Спутанность сознания, сонливость, запор, нечеткость зрения, головокружение, тошнота, периферические отеки, отеки лица, повышение аппетита, увеличение веса.

- **Рекомендуется** назначение #окскарбазепина** пациентам с нейропатической болью в качестве монотерапии или комбинации с препаратами других групп с целью снижения интенсивности болевого синдрома [451].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *препарат назначают в начальной дозе 300 мг 1 раз в сутки с постепенным увеличением на 300 мг каждые 3 дня до 1800 мг в сутки в два приема.*

- **Рекомендуется** назначение антидепрессантов (#амитриптилин**, #дулоксетин, #венлафаксин) пациентам с нейропатической болью в качестве монотерапии или

комбинации с препаратами других групп с целью снижения интенсивности болевого синдрома – таблица 8 [440, 446, 453–456]**.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение #Амитриптилина** пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома [439].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение #Дулоксетина пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома [452,453].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение #Венлафаксина пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома [445,454,455].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Таблица 8. Антидепрессанты для лечения нейропатической боли

Лекарственное средство	**Режим дозирования**	**Терапевтическая суточная доза**	**Частые побочные эффекты**
#Амитриптилин** (код АТХ - N06AA09) [439]	25 мг 2 раза в день [440]	50-75 мг	Седация, сухость во рту, затруднение мочеиспускания, запоры, нечеткость зрения, диплопия, повышение внутриглазного давления, нарушение памяти, тремор, аритмия.
#Дулоксетин (код АТХ - N06AX21) [452,453]	30 мг 1 раз в день в первой половине дня в течение 1-2 недель, затем по 60 мг 1 раз в день в первой половине дня.	60 мг	Головокружение, нарушение сна (сонливость или бессонница), сухость во рту, тошнота, запор, повышенное потоотделение, снижение массы тела.
#Венлафаксин (код АТХ -	титровать с 18,75 мг в сутки	150-225 мг	Тошнота, снижение аппетита, запор, снижение массы тела, артериальная

N06AX16) [445,454,455]			гипертензия, головокружение, бессонница, парестезии, тремор, нечеткость зрения, сексуальная дисфункция, потливость, высокая вероятность синдрома отмены.

Комментарии: *особенности применения антидепрессантов:*

1. Перед началом терапии антидепрессантами важно разъяснить пациенту цели лечения, ожидаемый эффект и сроки его развития;

2. Следует предупредить о временных нежелательных эффектах в первые недели приема. Уведомление пациента об их транзиторном характере увеличит приверженность терапии;

3. *Также стоит развеять основные страхи пациента, связанные с приемом антидепрессантов, расспросить обо всех доводах «против» и предоставить аргументированный ответ.*

- **Рекомендуется** назначение опиоидных анальгетиков (содержат в составе одно из веществ: тапентадол**, налоксон+оксикодон**, трамадол**, морфин** пациентам с нейропатической болью с целью снижения интенсивности болевого синдрома – таблица 9 [457–462]**.**

Таблица 9. Уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств опиоидных анальгетиков в лечении нейропатической боли.

Лекарственное вещество	УУР	УДД
Тапентадол** (код АТХ - N02AX06) [457–462]	**В**	**3**
Налоксон+Оксикодон** (код АТХ - N02AA05) [457–462]	**А**	**1**
Трамадол** (код АТХ - N02AX02) [457–462]	**А**	**1**
Морфин** (код АТХ - N02AA01) [457–462]	**А**	**1**

Комментарии: *Особенности применения опиоидных анальгетиков:*

1. Препараты данной группы относят к терапии третьей линии в связи с риском развития лекарственной зависимости и нежелательных явлений на фоне длительного применения;

2. При выборе препарата следует учесть опыт применения опиоидных анальгетиков в анамнезе, наличие в анамнезе лекарственной зависимости;

3. Доза препаратов подбирается индивидуально, основываясь на инструкции к препарату, переносимости и эффективности, наличии у пациента сопутствующей онкологической боли.

- **Рекомендуется** при наличии болевого синдрома в мышцах у пациентов с нейропатией назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [463].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *режим дозирования препаратов, используемых в российской медицинской практике, представлен в таблице 10* [463].

Таблица 10. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, используемые в российской медицинской практике

Действующее вещество	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственные формы	Максимальная суточная доза, мг
Амтолметил гуацил	600	6–8	П/о	1800
Ацетилсалициловая кислота**	500–1000	4–6	П/о	3000
Ацеклофенак	100–200	12	П/о	200
Декскетопрофен (таблетки)	12,5–25	4–6	П/о	75
Декскетопрофен** (в/м)	50	2-4	в/м	150
Диклофенак**	50–100	8–12	П/о, в/м	150
Ибупрофен**	200–400	6–8	П/о, местные	1200
Кетопрофен**	50–100	6–12	П/о, в/в, в/м	200
Кеторолак	10–30	4–6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	8–16	12	П/о, в/в, в/м	16
Метамизол натрия	250–1000	4–6	П/о, в/в, в/м	2000
Напроксен	250–1100	12	П/о	1250
Теноксикам	20	24	П/о, в/м	40
Целекоксиб	100–400	12–24	П/о	400

3.2. Лечение пациентов с метаболическим поражением нервной системы

Пациенту с метаболическим поражением нервной системы в первую очередь проводят лечение основного заболевания (отравления) в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями.

3.2.1. Метаболическое поражение центральной нервной системы

- **Рекомендовано** назначение Тиоктовой кислоты** пациентам с диабетической энцефалопатией [464].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 600 мг 1 раз в сутки в 200 мл физиологического раствора натрия хлорида** внутривенно капельно в течение трех недель, затем перорально 300 мг по 2 таблетки 1 раз в сутки утром в течение трех недель.*

- **Рекомендовано** назначение #Цитиколина** пациентам с диабетической энцефалопатией с целью улучшения когнитивных функций [465].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 1000 мг в сутки в течение 8 недель.*

- **Рекомендовано** назначение #Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** пациентам с диабетической энцефалопатией с целью улучшения когнитивных функций [466, 467].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 10 мл в разведении 0,9% натрия хлорида** 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 25 дней.*

- **Рекомендовано** назначение Депротеинизированный гемодериват крови пациентам с диабетической энцефалопатией с целью улучшения когнитивных функций [468].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение трех месяцев.*

- **Рекомендовано** назначение Полипептидов коры головного мозга скота** пациентам с диабетической энцефалопатией [469].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 10 мг (1 мл) 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней.*

- **Рекомендовано** назначение Глицина** и #Лимонной кислоты+Янтарной кислоты пациентам с диабетической энцефалопатией [470].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат Глицин** назначают в дозе 0,1 г сублингвально 3 раза в день, препарат #Лимонной кислоты+Янтарной кислоты назначают в дозе 0,25 г сублингвально 3 раза в день, курс лечения 3 месяца.*

3.2.2. Метаболическое поражение периферической нервной системы

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом для успешного лечения диабетической полинейропатии [9, 471, 472].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*Оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие диабетической ПНП у пациентов с СД. Рекомендуется применение медикаментозной терапии пациентам с СД с болевой формой диабетической ПНП для купирования ее сим*птомов [9, 223, 474].

- **Рекомендовано** назначение Бенфотиамина+Пиридоксина+Цианокобаламина пациентам с диабетической полинейропатией с целью уменьшения выраженности болевого синдрома и устранения чувствительных нарушений [422, 475, 476].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе по 1 таблетке 2-3 раза в сутки после еды в течение 3-4 недель*.

- **Рекомендовано** назначение Тиоктовой кислоты** пациентам с диабетической полинейропатией с целью уменьшения выраженности клинических проявлений (болевого синдрома, нарушения чувствительности, симптомов вегетативной дисфункции), улучшению вибрационной чувствительности и электрофизиологических характеристик нервных волокон [476–478].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *препарат назначают в дозе* по *600 мг на 200 мл физиологического раствора натрия хлорида** внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14-15 дней. Далее переход на пероральную форму 600 мг 1 раз в сутки в течение 2-3 (1-2*) месяцев* [480, 481].

- **Рекомендовано** назначение Ипидакрина для лечения диабетической полинейропатии с целью улучшения нервно-мышечной передачи [481].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 15 мг/мл 1−2 раза в день в/м или п/к в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке (20 мг) 3 раза в сутки общим курсом до 2 месяцев.*

- **Рекомендовано** назначение #Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** для лечения диабетической полинейропатии с целью уменьшения выраженности клинических проявлений [482–484].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 20 мл в разведении 0,9% натрия хлорида** 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 75 дней* [483].

- **Рекомендовано** назначение Депротеинизированный гемодериват крови телят в качестве профилактики и лечения диабетической полинейропатии [468, 476, 485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 2000 мг/день в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 20 дней, затем перорально в дозе 1800 мг (3 таблетки 3 раза в день), продолжительность приема до 4-5 месяцев.*

Для лечения болевой формы дистальной полинейропатии используют следующие препараты (таблица 10) [486]:

Таблица 10 – Препараты, применяемые для лечения болевой формы диабетической нейропатии

Класс препаратов	**Механизм действия**	**Препараты (средняя терапевтическая доза)**
Противоэпилептические препараты	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	Прегабалин** 150-600 мг/сутки Габапентин 300–3600 мг/сутки
	Блокада электрического потенциала натриевых каналов	#Карбамазепин** 200–800 мг/сутки [488,489]
Трициклические антидепрессанты (АТХ N06AA Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов)	Неспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	#Амитриптилин** 5–150 мг/сутки [486]
Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин 60–120 мг/сутки
Опиоиды	Блокада μ-опиоидных рецепторов	Трамадол** 100–400 мг/сутки
	Комбинированное действие: блокада μ-опиоидных рецепторов и ингибирование обратного захвата норадреналина	Тапентадол** 100–600 мг/сутки

Местные анестетики	Местно-обезболивающее	Лидокаин**

- **Рекомендовано** назначение Габапентина пациентам с диабетической полинейропатией с целью лечении нейропатического болевого синдрома [487, 490].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе по 300 мг 1 раз в сутки, на 2-й день - 300 мг 2 раза в сутки, на 3-й день – 300 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают до достижения эффекта, возможно до 1800-3600 мг в сутки. Минимальная продолжительность тестовой терапии составляет от 3 до 8 недель титрования дозы, плюс не менее 2 недель приема в максимальной переносимой дозе. Минимальный курс лечения составляет 3-6 месяцев.*

- **Рекомендовано** назначение Прегабалина** пациентам с диабетической полинейропатией с целью лечении нейропатического болевого синдрома [486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день после промежутка продолжительностью 3–7 дней, при необходимости – до максимальной дозы 600 мг в день после дополнительного промежутка продолжительностью 7 дней. По сравнению с габапентином прегабалин** быстрее абсорбируется и имеет более высокую биодоступность. Минимальная продолжительность тестовой терапии: 2-4 недели в максимальной переносимой дозе.*

- **Рекомендовано** назначение #Карбамазепина** пациентам с сахарным диабетом, осложненной полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома [487,488].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 200 мг – по 100 мг 2 раза в сутки; увеличение дозы по 100 мг каждые 3 дня, доводя до 800 мг в сутки в 4 приема.* [422, 488, 489].

- **Рекомендовано** назначение #Окскарбазепина** пациентам с сахарным диабетом при симптомах гипералгезии/аллодинии в сочетании с сохранной чувствительностью, т.е. при клинической картине острой сенсорной (атипичной) БДПН, и неэффективен при БДПН с потерей чувствительности, т.е. хронической сенсорной ДПН [486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 300 мг 2 раза в сутки, терапевтическая доза для обезболивания - 1800-2400 мг в сутки. Минимальная продолжительность терапии 2-3 недели в максимальной переносимой дозе.*

- **Рекомендовано** назначение Дулоксетина пациентам с сахарным диабетом и полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома [486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в начальной дозе 60 мг 1 раз в сутки, эффективные обезболивающие дозы - 60 и 90 мг в сутки и 120 мг в сутки в 2 приема. Минимальная продолжительность тестовой терапии: не менее 4 недель в максимальной переносимой дозе.*

- **Рекомендовано** назначение #Венлафаксина пациентам с сахарным диабетом и полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома [490].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *препарат титруют 1 неделю по 37,5 мг в сутки, 2 неделю 75 мг в сутки, далее 150 мг в сутки, максимально – 225 мг в сутки* [480, 491].

- **Рекомендовано** назначение #Амитриптилина** пациентам с сахарным диабетом и полинейропатией с целью уменьшения болевого синдрома [486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 5-10 мг в сутки в 2 приема. При хорошей переносимости через 3-4 дня дозу увеличивают до 10-25 мг в 2 приема, дальнейшее увеличение проводится 1 раз в 10-14 дней до достижения терапевтической дозы 50-150 мг в сутки в 2-3 приема. Продолжительность терапии не менее 3 недель в максимальной переносимой дозе.*

- **Рекомендовано** назначение Трамадола** пациентам с сахарным диабетом в тяжёлых случаях БДПН, при отсутствии эффекта терапии антиконвульсантами или антидепрессантами с соблюдением минимальной тестовой продолжительности терапии [486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *препарат назначают в дозе 50 мг 1-2 раза в сутки, с постепенным увеличением при необходимости до 100 мг 2-4 раза в сутки. У пациентов старше 75 лет высшая суточная доза не должна превышать 300 мг в связи с риском нарушения сознания (спутанность).*

- **Рекомендовано** применение #Лидокаина в виде пластыря в качестве наружных методов лекарственной анальгезии сенсорной диабетической полинейропатии [491].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** хирургическое лечение с использованием имплантации стимуляторов (система глубокой электростимуляции головного мозга***) у пациентов

диабетической полинейропатией с рефрактерными к фармакотерапии болевыми синдромами [479].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация пациентов с токсическим / метаболическим поражением нервной системы включает комплекс мероприятий, состоящий из:

1) беседы с пациентом о заболевании, вариантах его течения, возможных осложнениях и мерах их профилактики;

2) обучение навыкам самоконтроля за развитием или ухудшением осложнений,

3) реабилитации с использованием внешних физических факторов;

4) беседы с пациентом о важности выполнения самореабилитации и об ограничении факторов, которые могут ухудшить течение заболевания;

5) информировании пациента о методах укрепления состояния здоровья [369, 492–494].

Пациенту предоставляют информацию о заболевании и методах его лечения (*Приложение В1-ВN*).

Пациенты с СЗА или иных ПАВ нуждаются в медицинской реабилитации, которая включает сочетание медицинских, психологических и социальных мероприятий, проводимых с целью максимально возможной компенсации или восстановления нарушенных/утраченных функций организма и социальной адаптации больного.

Цель медицинской реабилитации заключается в восстановлении (формировании) и качественном изменении психического, физического, социального и духовного здоровья пациентов с синдромом зависимости от алкоголя или других ПАВ на основе раскрытия и развития их творческого, интеллектуального, нравственного и эмоционального потенциала, изменения взаимоотношений с окружающим миром и обретения духовного опыта как условие для их успешной социальной интеграции в условиях полного отказа от употребления алкоголя и иных ПАВ [496, 497]. Продолжительность медицинской реабилитации устанавливается строго индивидуально для каждого пациента с учетом клинических особенностей наркологического расстройства, уровня реабилитационного потенциала, состояния когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений,

глубины и особенностей анозогнозии у пациента и членов семьи [497], созависимых лиц, степени готовности пациента к изменению своего поведения на условиях полного отказа от употребления алкоголя или иных ПАВ [498].

Стратегические цели медицинской реабилитации у пациентов с СЗА или иных ПАВ представлены в соответствующих клинических рекомендациях.

4.1 Токсическое поражение нервной системы

- **Рекомендуется** проведение услуг по медицинской реабилитации пациентам с токсическим поражением нервной системы с целью улучшения исхода заболевания [369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** определение двигательного режима, определение реабилитационной способности, составление плана проведения курса лечебной физкультуры, назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры) пациентам с токсическим поражением нервной системы с целью улучшения исхода заболевания [369].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение рефлексотерапии при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (иглорефлексотерапии) пациентам с токсическим поражением нервной системы (препараты химиотерапии) с целью улучшения исхода заболевания [499].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *иглорефлексотерапия применяется только как дополнительный метод физической реабилитации пациентам с токсическим поражением нервной системы на фоне назначения стандартного лечения.*

- **Рекомендуется** проведение гипербарической оксигенации пациентам с токсическим поражением нервной системы с целью улучшения восстановления [500–503].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Посредством гипербарической оксигенации достигаются разные клинические эффекты – коррекция неврологических нарушений* [504]*, включая уменьшение хронического болевого синдрома, в том числе нейропатические боли* [505–507]*, улучшение когнитивных функций* [508]*, нейропротекция* [509] *и нейрорегенерация* [510] *нейромодуляция* [511]*. Проведены исследования по оценке эффективности гипербарической оксигенации при токсической энцефалопатии, связанной с воздействием оксида углерода* [513, 514]*, препаратов химиотерапии* [514] *и др.*

- **Рекомендуется** психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) пациентам с алкогольной энцефалопатией [516, 517].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) пациентам с токсической энцефалопатией [517].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) пациентам с хронической нейропатической болью с целью снижения уровня тревоги, депрессии, катастрофизации боли, улучшения качества жизни и функциональной активности [518].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4.2 Метаболическое поражение нервной системы

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.12.96 № 404 «О мерах по реализации федеральной целевой программы «Сахарный диабет» и в целях унификации научно-методического подхода к обучению больных сахарным диабетом [492]

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, применение обезболивающей терапии с учетом психосоматического состояния, уход за ногами пациентам с сахарным диабетом и болевой ДНП для предотвращения прогрессирования осложнения и минимизации риска развития трофических язв [9, 370, 472]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Стратификация групп риска развития синдрома диабетической стопы основана на наличии и комбинации факторов риска развития синдрома диабетической стопы. Пациент с тяжелой ДПН и потерей защитной чувствительности входит в группу «повышенного риска» формирования ран и требуют более частого осмотра в кабинете диабетической стопы.

- **Рекомендуется** проводить обучение индивидуально или в небольших группах людей, в ходе нескольких занятий, с периодическим подкреплением и предпочтительно с использованием сочетания методов в формате структурированного обучения [519].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Структурированное обучение уходу за ногами должно содержать информацию о [520]*:*

✓ синдроме диабетической стопы и возможных последствиях;

✓ поведении, направленном на профилактические мероприятия по уходу за ногами (необходимости соблюдении правильной гигиены и т.д.) (см. раздел Информация для пациента);

✓ необходимости ношения соответствующей группе риска синдрома диабетической стопы «защитной» обуви (см. раздел Информация для пациента);

✓ важности и необходимости регулярной оценки состояния стоп квалифицированным специалистом;

✓ своевременном обращении за профессиональной помощью после выявления проблемы со стопой.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при наличии группы повышенного риска развития синдрома диабетической стопы

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий состоит из лечения, направленного на устранение факторов риска развития синдрома диабетической стопы, а также профессионального ухода за стопами. Профессиональный уход за стопами должен осуществляться соответствующим образом подготовленным медицинским работником и состоять из лечения факторов риска и предъязвенных поражений, структурированного обучения уходу за ногами и обеспечением соответствующей обувью (см. раздел Информация для пациента) [521–523].

- **Рекомендуется** проведение услуг по медицинской реабилитации пациентам с метаболическим поражением нервной системы с целью улучшения исхода заболевания [371].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** определение двигательного режима, определение реабилитационной способности, составление плана проведения курса лечебной физкультуры, назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры) пациентам с метаболическим поражением нервной системы с целью улучшения исхода заболевания [371].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *физические упражнения могут улучшить течение диабетической полинейропатии (УУР – В, УДД – 2)* [472]**.**

- **Рекомендуется** проведение рефлексотерапии при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (иглорефлексотерапии) пациентам с метаболическим поражением нервной системы (диабетическая полинейропатия) с целью улучшения исхода заболевания [524].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *иглорефлексотерапия применяется только как дополнительный метод физической реабилитации пациентам с метаболическим поражением нервной системы на фоне назначения стандартного лечения* [525]. *Эффект от иглорефлексотерапии сохраняется до 2 месяцев после лечения в сравнении с контрольной группой* [526].

Большинство исследований направлены на диабетическую полинейропатию и нейропатическую боль – от более старых публикаций (1998 год) [527] *до новых (2025 год)* [528]. *Сравнивали как 2 вида иглорефлексотерапии между собой* [529]*, так и истинное иглоукалывание с «ложным»* [530]. *Отдельные исследования посвящены оценке эффективности иглорефлексотерапии в лечении пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатии (после новой коронавирусной инфекции)* [531]*, с печеночной энцефалопатией* [532] *и др. Однако, по настоящее время существует проблема низкого методологического качества исследований* [533].

- **Рекомендуется** проведение чрескожной электронейростимуляции при заболеваниях периферической нервной системы (терапия TENS – transcutaneous electrical nerve stimulation) при болевой форме дистальной симметричной диабетической полинейропатии с целью уменьшения выраженности болевого синдрома [535, 536].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** проведение гипербарической оксигенации пациентам с метаболическим поражением нервной системы с целью улучшения восстановления [500–503].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Посредством гипербарической оксигенации достигаются разные клинические эффекты – коррекция неврологических нарушений* [504]*, включая уменьшение хронического болевого синдрома, в том числе нейропатические боли* [505–507]*, улучшение когнитивных функций* [508]*, нейропротекция* [509] *и нейрорегенерация* [510] *нейромодуляция* [511]. *Проведены исследования по оценке эффективности гипербарической оксигенации при гипоксически-ишемической энцефалопатии* [536] *и др.*

- **Рекомендуется** проведение гипербарической оксигенации пациентам с диабетической нейропатией / полинейропатией [537].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *многочисленные исследования доказывают положительный эффект лечения диабетической стопы посредством гипербарической оксигенации* [538–549].

- **Рекомендуется** психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) пациентам с сахарным диабетом и нейропатической болью [550].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *целью когнитивно-поведенческой терапии пациентам с хронической нейропатической болью является снижение уровня тревоги, депрессии, катастрофизации боли, улучшения качества жизни и функциональной активности* [518].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** динамическое наблюдение врачом-неврологом всех пациентов с сохраняющимися симптомами токсического или метаболического поражения центральной или периферической нервной системы [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение врачом-психиатром-наркологом всех пациентов с выявленным в ходе клинического обследования пагубным употреблением алкоголя и ПАВ с целью профилактики развития синдрома зависимости от алкоголя и иных ПАВ и возможного развития ААЗ и ассоциированных с употреблением ПАВ заболеваний [3,551].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1) Токсическое или метаболическое поражение нервной системы, сопровождающееся изменением уровня сознания;

2) Токсическое или метаболическое поражение нервной системы, сопровождающееся лихорадкой, общемозговыми и менингеальными симптомами;

3) Токсическое или метаболическое поражение нервной системы с нарастающей неврологической симптоматикой.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) Комплексное обследование пациента с токсическим или метаболическим поражением нервной системы для установления диагноза;

2) Ограничение передвижения пациента.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Установление диагноза;

2) Стабилизация состояния пациента (отсутствует угроза жизни или угроза развития осложнений, требующих неотложного лечения);

3) Необходим перевод пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения.

При выписке пациенту, который имеет в анамнезе диагноз пагубного употребления или СЗА, необходимо обратиться к врачу-психиатру-наркологу по месту жительства, а пациенту, у которого ранее не был установлен диагноз пагубного

употребления или СЗА, но был в данный момент установлен диагноз острая интоксикация / отравление направление на прием (осмотр, консультация) врача-психиатра-нарколога первичный.

Пациента с отсутствием защитной чувствительности (тактильной чувствительности на стопе) - направление в кабинет диабетической стопы.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Данные отсутствуют.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен осмотр/прием врача-невролога всем пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы	Да/нет
2.	Проведена оценка уровня сознания по шкале комы Глазго или по шкале FOUR пациентам с токсическим / метаболическим поражением нервной системы и угнетением уровня бодрствования	Да/нет
3.	Проведена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга в экстренном порядке пациентам с угнетением уровня бодрствования с токсическим/ метаболическим поражением головного мозга для исключения острого нарушения мозгового кровообращения	Да/нет
4.	Проведена электроэнцефалография пациенту с токсической энцефалопатией любого генеза / метаболической энцефалопатией любого генеза с клиническим подозрением на бессудорожный эпилептический статус	Да/нет
5.	Проведена спинномозговая пункция (люмбальная пункция) пациентам с клинической картиной токсического / метаболического поражения нервной системы при неустановленном диагнозе	Да/нет
6.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-токсиколога первичный специализированного учреждения пациентам с клинической картиной токсической энцефалопатии и острым отравлением химической этиологии	Да/нет
7.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный пациентам с поражением нервной системы предположительно метаболического генеза (получены положительные результаты лабораторных исследований, характеризующие эндокринные нарушения) с целью установления этиологии заболевания	Да/нет
8.	Проведена медицинская эвакуация пациента с острым токсическим поражением нервной системы в многопрофильный стационар, специализирующийся на лечении острых отравлений с целью лечения основного заболевания (отравления)	Да/нет

Список литературы

1. Гусев Е.И., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Vol. 1184.
2. Рамазанов Г.Р. et al. Диагностика и лечение энцефалопатии Вернике: методические рекомендации. Москва: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2024. Vol. 35 с.
3. Медицинская токсикология. Национальное руководство / ed. Лужников Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Vol. 952.
4. Sudulagunta S.R. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). // Oxford Med. case reports. 2017. Vol. 2017, № 4. P. omx011.
5. Ando Y. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review of the Literature // Intern. Med. 2022. Vol. 61, № 2. P. 7520–7521.
6. Ramazanov G.R. et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome // Russ. Sklifosovsky J. “Emergency Med. Care.” 2024. Vol. 13, № 3. P. 492–500.
7. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения / ed. Попова Н.А. Москва: Горячая линия - Телеком, 2020. Vol. 248 с: ил.
8. Le Guennec L. et al. Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach // Rev. Neurol. (Paris). 2022. Vol. 178, № 1–2. P. 93–104.
9. Pop-Busui R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, № 1. P. 136–154.
10. Dedov I.I. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017 // Diabetes Mellit. 2018. Vol. 21, № 3. P. 144–159.
11. Маркизова Н.Ф. et al. Спирты. Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. Vol. 112.
12. Alexandrovsky V.N. et al. Acute Poisoning with Ethyl Alcohol (Alcoholic Coma) // Russ. Sklifosovsky J. “Emergency Med. Care.” 2019. Vol. 7, № 4. P. 357–365.
13. Sahu P., Verma H.K., Bhaskar L. Alcohol and alcoholism associated neurological disorders: Current updates in a global perspective and recent recommendations. // World J. Exp. Med. 2025. Vol. 15, № 1. P. 100402.
14. Shormanova N.S., Kulikov S. V. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MAIN BRAIN STRUCTURES IN HEALTH AND UNDER CONDITIONS OF CHRONIC

ALCOHOLIC INTOXICATION // Univ. proceedings. Volga Reg. Med. Sci. 2017. № 3.

15. Gaikova O.N. et al. Morphological Changes in the Brain During Toxic Injury // J. Biomed. 2024. Vol. 20, № 3. P. 28–31.
16. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol // Clin. Liver Dis. 2019. Vol. 23, № 1. P. 141–155.
17. Kawarabuki K. et al. Marchiafava–Bignami disease: magnetic resonance imaging findings in corpus callosum and subcortical white matter // Eur. J. Radiol. 2003. Vol. 48, № 2. P. 175–177.
18. King J.D., Rosner M.H. Osmotic Demyelination Syndrome // Am. J. Med. Sci. 2010. Vol. 339, № 6. P. 561–567.
19. ALEXANDROV Y.I. et al. Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioural specialization // Acta Physiol. Scand. 1993. Vol. 149, № 1. P. 105–115.
20. BUTTERWORTH R.F. Pathophysiologic mechanisms responsible for the reversible (thiamine-responsive) and irreversible (thiamine non-responsive) neurological symptoms of Wernicke's encephalopathy // Drug Alcohol Rev. 1993. Vol. 12, № 3. P. 315–322.
21. Thomson A.D. THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS REPORT ON ALCOHOL: GUIDELINES FOR MANAGING WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY IN THE ACCIDENT AND EMERGENCY DEPARTMENT // Alcohol Alcohol. 2002. Vol. 37, № 6. P. 513–521.
22. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academies Press, 1998.
23. Постников С.С. et al. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. 2017. № 4. P. 68–72.
24. Ситкали И.В., Чиричкин А.С., Колоколов О.В. Поражение периферической нервной системы, ассоциированное с приемом лекарственных средств // Лечащий врач. 2019. Vol. 5. P. 19–25.
25. Litvincev B.S. et al. Neurological aspects of modern drug addiction // Toxicol. Rev. 2020. № 2. P. 25–29.
26. Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Oliveira C.R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. // Brain Res. Rev. 2008. Vol. 58, № 1. P. 192–208.
27. Blasel S. et al. Toxic Leukoencephalopathy after Heroin Abuse without Heroin Vapor Inhalation // Clin. Neuroradiol. 2010. Vol. 20, № 1. P. 48–53.

28. Rando J. et al. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage // Am. J. Emerg. Med. 2016. Vol. 34, № 2. P. 343.e1-343.e3.
29. Haghighi-Morad M. et al. Methadone-induced encephalopathy: a case series and literature review // BMC Med. Imaging. 2020. Vol. 20, № 1. P. 6.
30. Nylander E. et al. The effects of morphine, methadone, and fentanyl on mitochondria: A live cell imaging study // Brain Res. Bull. 2021. Vol. 171. P. 126–134.
31. Morgan J.P. Amphetamine and Methamphetamine During the 1990s // Pediatr. Rev. 1992. Vol. 13, № 9. P. 330–333.
32. Seiden LS, Kleven MS. Methamphetamine and related drugs: toxicity and resulting behavioral changes in response to pharmacological probes // NIDA Reseach Monogr. 1989. Vol. 94. P. 146–160.
33. Logothetis J. Desoxyn Therapy for Nocturnal Seizures // Neurology. 1955. Vol. 5, № 4. P. 236–236.
34. Хоффман P. et al. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Москва: Практика, 2010. Vol. 1140.
35. Sinenchenko A.G. et al. Epidemiology of acute poisonings with gammahydroxybutyric acid in Saint Petersburg (according to data of a multidisciplinary hospital) // Toxicol. Rev. 2021. № 2. P. 33–40.
36. Loban I.E., Gorbacheva T. V., Bychkov V.A. The chemical toxicological investigation of gamma-hydroxybutyric acid in biological objects and the interpretation of the results of the analysis // Sud. Ekspert. 2018. Vol. 61, № 5. P. 25.
37. Sinenchenko A.G. et al. Neurophysiological characteristics of patients with severe acute poisoning with 1,4-butanediol, complicated with delirium // Anesteziol. i Reanimatol. 2021. № 6. P. 68.
38. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Химико-токсикологический анализ тяжелых металлов: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2016. Vol. 58.
39. Andrade V.M., Aschner M., Marreilha Dos Santos A.P. Neurotoxicity of Metal Mixtures. // Adv. Neurobiol. 2017. Vol. 18. P. 227–265.
40. Ijomone O.M. et al. Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals. // Neurotoxicology. 2020. Vol. 81. P. 51–65.
41. Li X.-L. et al. Toxic encephalopathy induced by radix Sophorae tonkinensis // Acta Neurol. Belg. 2022. Vol. 122, № 3. P. 855–858.
42. Wen Z. et al. Case Report: Toxic encephalopathy caused by repeated inhalation of liquid sealant // Front. Public Heal. 2022. Vol. 10.

43. Santos-Sacramento L. et al. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2021. Vol. 208. P. 111686.
44. Alan H.B. Wu. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. . St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier, 2006. Vol. 1857.
45. Broussard L. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, Seventh Edition. Randall C. Baselt. Foster City, CA: Biomedical Publications, 2004, 1250 pp., $139.50, hardcover. ISBN 09626523-6-9. // Clin. Chem. 2005. Vol. 51, № 3. P. 680–680.
46. Lin C.-C. et al. Acute encephalopathy following arsenic trioxide for metastatic urothelial carcinoma // Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2008. Vol. 26, № 6. P. 659–661.
47. Vahidnia A., van der Voet G.B., de Wolff F.A. Arsenic neurotoxicity — A review // Hum. Exp. Toxicol. 2007. Vol. 26, № 10. P. 823–832.
48. Dolbec K., Dobbs M.R., Ibraheem M. Toxin-Induced Cerebellar Disorders. // Neurol. Clin. 2020. Vol. 38, № 4. P. 843–852.
49. Goldstein G.W. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism // Neurotoxicology. 1993. Vol. 14, № 2–3. P. 97–102.
50. Markovac J., Goldstein G.W. Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessels // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1988. Vol. 96, № 1. P. 14–23.
51. Simons T.J.B. CELLULAR INTERACTIONS BETWEEN LEAD AND CALCIUM // Br. Med. Bull. 1986. Vol. 42, № 4. P. 431–434.
52. Brookes P.S. et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle // Am. J. Physiol. Physiol. 2004. Vol. 287, № 4. P. C817–C833.
53. Кошкина В.С. et al. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений // Медицинские новости. 2013. Vol. 1, № 220. P. 20–25.
54. Chuang H.-Y., Chao K.-Y., Tsai S.-Y. Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels–A prospective study on lead workers // Neurotoxicol. Teratol. 2005. Vol. 27, № 3. P. 497–504.
55. de Souza A. et al. Adult lead encephalopathy // Neurol. Res. 2013. Vol. 35, № 1. P. 54–58.
56. Sainio M.A. Neurotoxicity of solvents. 2015. P. 93–110.
57. Bukowska B., Mokra K., Michałowicz J. Benzo[a]pyrene-Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, № 11.
58. van Valen E. et al. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics // Neurotoxicology. 2012. Vol. 33, № 4. P. 710–726.

59. Wang Y., Du P. Acute organic solvent toxic encephalopathy: A case report and literature review // Biomed. Reports. 2024. Vol. 21, № 5. P. 163.
60. Rajveer Kaur, Gurjot Kaur Mavi, Shweta Raghav. Pesticides Classification and Its Impact on Environment // Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. 2019. Vol. 8, № 03. P. 1889–1897.
61. Racchiusa S. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and infection: a systematic review of the literature // Neurol. Sci. 2019. Vol. 40, № 5. P. 915–922.
62. Singhal A.B. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation // Contin. Lifelong Learn. Neurol. 2021. Vol. 27, № 5. P. 1301–1320.
63. Frontera J.A. Metabolic Encephalopathies in the Critical Care Unit // Contin. Lifelong Learn. Neurol. 2012. Vol. 18. P. 611–639.
64. Avola G., Pezzini A. Treatment-Related Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome // J. Clin. Med. 2024. Vol. 13, № 19. P. 5930.
65. Ducros A. et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients // Brain. 2007. Vol. 130, № 12. P. 3091–3101.
66. Favrelière S. et al. Drugs associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A pharmacovigilance study in vigiBase ® // Cephalalgia. 2024. Vol. 44, № 8.
67. Constant dit Beaufils P. et al. Drug-induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Lessons from the real world // Cephalalgia. 2025. Vol. 45, № 1.
68. Favreliere S. et al. A reply, drug-induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Lessons from the real world // Cephalalgia. 2025. Vol. 45, № 1.
69. Жулев Н.М. et al. Невропатии: Руководство для врачей / ed. Н.М. Жулев. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005. Vol. 416.
70. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. Москва: МИА, 2016. Vol. 480.
71. Петрова Н.Н. Алкогольная полинейропатия в терапевтической практике // Терапия. 2017. Vol. 5. P. 85–94.
72. Jones M.R. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review // Curr. Clin. Pharmacol. 2020. Vol. 15, № 1. P. 38–48.
73. Cashman C.R., Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies // Neurosci. Lett. 2015. Vol. 596. P. 33–50.
74. Литвинцев Б.С. et al. Поражение периферической нервной системы у лиц молодого возраста при наркомании // Вестник Российской Военно-медицинской академии.

2014. Vol. 4, № 48. P. 24–28.

75. Андреева Г.О. et al. Спинальная неврология: учебное пособие / ed. Одинак М.М. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. Vol. 430.
76. Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности: методические рекомендации. Москва, 2001. Vol. 19.
77. Карасева Е.И., Бутвиловский В.Э. Ядовитые грибы и растения: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2014. Vol. 88.
78. Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Metabolic mechanisms of development and compensation of osmotic stress in the brain // Obe. Metab. 2017. Vol. 14, № 4. P. 73–76.
79. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances // J. Clin. Neurol. 2016. Vol. 12, № 1. P. 21.
80. Sell J., Ramirez S., Partin M. Parathyroid Disorders. // Am. Fam. Physician. 2022. Vol. 105, № 3. P. 289–298.
81. Hansen B.-A., Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients // J. Intensive Care. 2018. Vol. 6, № 1. P. 21.
82. Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Москва: МИА, 2017. Vol. 743.
83. Dedov I.I. et al. Diabetes mellitus type 1 in adults // Diabetes Mellit. 2020. Vol. 23, № 1S. P. 42–114.
84. Redondo M.J. Genetics of Type 1A Diabetes // Recent Prog. Horm. Res. 2001. Vol. 56, № 1. P. 69–90.
85. Atkinson M.A. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. Vol. 2, № 11. P. a007641–a007641.
86. Antvorskov J.C. et al. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes // Diabetologia. 2014. Vol. 57, № 9. P. 1770–1780.
87. Yukina M.Y. et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1) // Probl. Endocrinol. 2017. Vol. 63, № 4. P. 245–256.
88. Mohseni S. Neurologic damage in hypoglycemia. 2014. P. 513–532.
89. Sultana D.R., Shahin A.D., Md. Jawadul H. Measurement of oxidative stress and total antioxidant capacity in hyperthyroid patients following treatment with carbimazole and antioxidant // Heliyon. 2022. Vol. 8, № 1. P. e08651.
90. Sahin L. et al. Hyperthyroidism leads learning and memory impairment possibly via GRIN2B expression alterations // Brain Res. 2023. Vol. 1802. P. 148209.

91. Madhusudhan U. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Cognitive Impairment in Hypothyroidism // Cureus. 2022.
92. Chen Y. et al. Detrimental effects of hypercortisolism on brain structure and related risk factors // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, № 1. P. 12708.
93. Knezevic E. et al. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders // Cells. 2023. Vol. 12, № 23. P. 2726.
94. Bal B.S. et al. Nutritional deficiencies after bariatric surgery // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol. 8, № 9. P. 544–556.
95. Handzlik-Orlik G. et al. Nutrition Management of the Post–Bariatric Surgery Patient // Nutr. Clin. Pract. 2015. Vol. 30, № 3. P. 383–392.
96. Gollobin C., Marcus W.Y. Bariatric Beriberi // Obes. Surg. 2002. Vol. 12, № 3. P. 309–311.
97. Stroh C., Meyer F., Manger T. Beriberi, a Severe Complication after Metabolic Surgery - Review of the Literature // Obes. Facts. 2014. Vol. 7, № 4. P. 246–252.
98. Lakhani S. V. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients // Nutr. Res. 2008. Vol. 28, № 5. P. 293–298.
99. Chamorro A.J. et al. Differences Between Alcoholic and Nonalcoholic Patients With Wernicke Encephalopathy: A Multicenter Observational Study // Mayo Clin. Proc. 2017. Vol. 92, № 6. P. 899–907.
100. Vileikyte L. et al. Diabetic Peripheral Neuropathy and Depressive Symptoms // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, № 10. P. 2378–2383.
101. DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy // Pain. 2019. Vol. 160, № 1. P. S17–S22.
102. Mizukami H., Osonoi S. Pathogenesis and Molecular Treatment Strategies of Diabetic Neuropathy Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy. // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 22, № 1.
103. Smith S. et al. Pathogenesis of Distal Symmetrical Polyneuropathy in Diabetes // Life. 2022. Vol. 12, № 7. P. 1074.
104. Kim B., Feldman E.L. Insulin resistance in the nervous system // Trends Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 23, № 3. P. 133–141.
105. Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy // Nat. Rev. Dis. Prim. 2019. Vol. 5, № 1. P. 41.
106. Malik R.A. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive

neuropathy // Diabetologia. 2005. Vol. 48, № 3. P. 578–585.

107. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity // Nat. Rev. Neurosci. 2008. Vol. 9, № 1. P. 36–45.
108. Potter C.G. et al. Hypoglycemic neuropathy in experimental diabetes // J. Neurol. Sci. 1988. Vol. 88, № 1–3. P. 293–301.
109. Heckmann J.G. et al. Hypoglycemic sensorimotor polyneuropathy associated with insulinoma // Muscle Nerve. 2000. Vol. 23, № 12. P. 1891–1894.
110. Спирин Н.Н., Никанорова Т.Ю. Полинейропатия у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. 2016. Vol. 21, № 4. P. 26–30.
111. Gupta N. et al. Peripheral and central nervous system involvement in recently diagnosed cases of hypothyroidism: An electrophysiological study // Ann. Med. Health Sci. Res. 2016. Vol. 6, № 5. P. 261.
112. Oblaukhova V.I., Svetlana D.N., Mustafina S. V. Polyneuropathy on the background of thyrotoxicosis with thiamazole drug treatment // Clin. Exp. Thyroidol. 2018. Vol. 14, № 3. P. 156–161.
113. Garrido M.J.M. et al. Cushing's paraneoplastic syndrome as first manifestation of an adenocarcinoma of unknown origin // Clin. Transl. Oncol. 2006. Vol. 8, № 8. P. 621–623.
114. Eskandari D. et al. A Case Report of Cushing's Disease Presenting With Psychosis and Muscle Weakness Postpartum // J. Investig. Med. High Impact Case Reports. 2023. Vol. 11.
115. Bouattour N. et al. Vitamin B12 deficiency neuropathy: A clinical and electrophysiological study // Neurophysiol. Clin. 2018. Vol. 48, № 3. P. 130.
116. Nisar S. et al. Thiamine deficiency-related neuropathy: A reversible entity from an endemic area // Eur. J. Neurol. 2024. Vol. 31, № 3.
117. Muhamad R. et al. The Role of Vitamin B6 in Peripheral Neuropathy: A Systematic Review // Nutrients. 2023. Vol. 15, № 13. P. 2823.
118. Fei S. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of diabetic peripheral neuropathy in elderly type 2 diabetes mellitus patients by predominantly increasing large-fiber lesions // Diabetes Res. Clin. Pract. 2024. Vol. 209. P. 111585.
119. Богомолова Е.В. et al. Социально-демографический анализ пациентов с алкогольной энцефалопатией и дисциркуляторной энцефалопатией. 2012. Vol. 8, № 2. P. 413–416.
120. Дамулин И.В. Алкогольная дегенерация мозжечка // Российский медицинский журнал. 2005. Vol. 2. P. 44–47.
121. Damulin I., Strutsenko A., Bychenko V. CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS // Vrach.

2018. Vol. 29, № 1.

122. Дамулин И.В., Струценко А.А. Болезнь (синдром) Маркиафавы-Биньями // Российский медицинский журнал. 2016. Vol. 22, № 6. P. 332–336.
123. Савченко Е.А. et al. МР-семиотика синдрома Вернике-Корсакова у пациентов с ВИЧ // Международный неврологический журнал. 2016. Vol. 3, № 81. P. 76–80.
124. Claudio Lopes Chaves L. et al. A Cluster of Polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff Syndrome in a Bariatric Unit // Obes. Surg. 2002. Vol. 12, № 3. P. 328–334.
125. COOK C.C.H., HALLWOOD P.M., THOMSON A.D. B VITAMIN DEFICIENCY AND NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES IN ALCOHOL MISUSE // Alcohol Alcohol. 1998. Vol. 33, № 4. P. 317–336.
126. Lapergue B. et al. Diffusion weighted imaging of cerebellar lesions in Wernicke's encephalopathy // J. Neuroradiol. 2006. Vol. 33, № 2. P. 126–128.
127. Harper C.G., Giles M., Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. Vol. 49, № 4. P. 341–345.
128. Kim W.J., Kim M.M. Wernicke's Encephalopathy Presenting with Bilateral Complete Horizontal and Downward Gaze Palsy in a Malnourished Patient // Korean J. Ophthalmol. 2017. Vol. 31, № 4. P. 372.
129. Arts N., Walvoort S., Kessels R. Korsakoff’s syndrome: a critical review // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017. Vol. Volume 13. P. 2875–2890.
130. Spencer M.R., Garnett M.F., Miniño A.M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2002–2022. NCHS Data Brief, no 491. Hyattsville, 2024.
131. Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме: Учебное пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2009. Vol. 176.
132. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy // Adverse Drug React. Bull. 2016. Vol. 300, № 1. P. 1159–1162.
133. Литвинцев Б.С. Поражение нервной системы при наркомании. Санкт-Петербург: ВМедА, 2018. Vol. 160.
134. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные полинейропатии: дифференциальный диагноз, особенности фармакотерапии // Врач. 2014. Vol. 4. P. 13–19.
135. Гребеньков С.В. et al. Профессиональная полиневропатия: современный взгляд на проблему в России и за рубежом. Обзор литературы // Гигиена и санитария. 2019. Vol. 98, № 6. P. 631–635.

136. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.Л. Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией // Доктор.Ру. 2015. Vol. 8–9, № 109–110. P. 59–64.
137. Константинова Т.Н. et al. Клинические случаи профессиональной хронической марганцевой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. 2009. Vol. 1. P. 27–31.
138. Akram K. et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes: a literature survey // J. Diabetes Complications. 2006. Vol. 20, № 6. P. 402–408.
139. Pivonello R. et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome // Front. Neurosci. 2015. Vol. 9.
140. Антонова К.В. et al. Гипотиреоз и неврологические нарушения // Эффективная фармакотерапия. 2023. Vol. 19, № 3. P. 42–50.
141. Tapper E.B. et al. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis // Hepatology. 2018. Vol. 68, № 4. P. 1498–1507.
142. Orman E.S. et al. Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. // JAMA Netw. open. 2019. Vol. 2, № 6. P. e196412.
143. Potnis A., VanMeter S., Stange J. Prevalence of Hepatic Encephalopathy from a Commercial Medical Claims Database in the United States // Int. J. Hepatol. 2021. Vol. 2021. P. 1–6.
144. Wang J.-Y. et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19, № 30. P. 4984–4991.
145. Häussinger D. et al. Hepatic encephalopathy // Nat. Rev. Dis. Prim. 2022. Vol. 8, № 1. P. 43.
146. Murray A.M. et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common // Neurology. 2006. Vol. 67, № 2. P. 216–223.
147. Alleman C.J.M. et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109, № 2. P. 215–225.
148. Ziegler D. et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. 2014. P. 3–22.
149. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus // World J Diabetes. 2014. Vol. 5, № 1. P. 17.

150. Beghi E. et al. Hypothyroidism and polyneuropathy. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1989. Vol. 52, № 12. P. 1420–1423.
151. Cakir M. et al. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2003. Vol. 59, № 2. P. 162–167.
152. Duyff R.F. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. Vol. 68, № 6. P. 750–755.
153. Vasconcellos L.F.R. et al. Hoffman's syndrome: pseudohypertrophic myopathy as initial manifestation of hypothyroidism. Case report // Arq. Neuropsiquiatr. 2003. Vol. 61, № 3B. P. 851–854.
154. Madariaga M.G. et al. Polymyositis-Like Syndrome in Hypothyroidism: Review of Cases Reported Over the Past Twenty-Five Years // Thyroid. 2002. Vol. 12, № 4. P. 331–336.
155. Сахаров А.В. Наркология: Учебное пособие. Чита: РИЦ ЧГМА, 2018. Vol. 252.
156. Гофман А.Г. Клиническая наркология. – 2-е изд. . Москва: ООО "Издательство МИА," 2017. Vol. 376.
157. Инструментальная диагностика в неврологии: руководство для врачей / ed. под ред. Литвиненко И.В. О.М.М. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. Vol. 334.
158. Chandrakumar A., Bhardwaj A., 't Jong G.W. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2019. Vol. 30, № 2. P. 153–162.
159. Oudman E. et al. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports // J. Neurol. Sci. 2021. Vol. 426. P. 117482.
160. Ota Y. et al. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings // Jpn. J. Radiol. 2020. Vol. 38, № 9. P. 809–820.
161. Thomson A.D. et al. Review * Wernicke's encephalopathy revisited * Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke "Lehrbuch der Gehirnkrankheiten fur Aerzte and Studirende" (1881) with a commentary // Alcohol Alcohol. 2008. Vol. 43, № 2. P. 174–179.
162. Fei G. -q. et al. Clinical Characteristics and MR Imaging Features of Nonalcoholic Wernicke Encephalopathy // Am. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29, № 1. P. 164–169.
163. Zuccoli G., Pipitone N. Neuroimaging Findings in Acute Wernicke's Encephalopathy: Review of the Literature // Am. J. Roentgenol. 2009. Vol. 192, № 2. P. 501–508.
164. Manzo G. et al. MR Imaging Findings in Alcoholic and Nonalcoholic Acute Wernicke's Encephalopathy: A Review // Biomed Res. Int. 2014. Vol. 2014. P. 1–12.

165. Zuccoli G. et al. Wernicke Encephalopathy: MR Findings at Clinical Presentation in Twenty-Six Alcoholic and Nonalcoholic Patients // Am. J. Neuroradiol. 2007. Vol. 28, № 7. P. 1328–1331.
166. Sechi G., Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6, № 5. P. 442–455.
167. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинико-патогенетические соотношения, диагностика и лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013. Vol. 6, № 2. P. 20–26.
168. Курсов С.В. Кокаиновая интоксикация // Медицина неотложных состояний . 2020. Vol. 16, № 5. P. 33–44.
169. Mead J., Parrott A. Mephedrone and MDMA: A comparative review // Brain Res. 2020. Vol. 1735. P. 146740.
170. Breijyeh Z. et al. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses // Toxins (Basel). 2021. Vol. 13, № 2. P. 117.
171. Hofer K.E. et al. Acute toxicity associated with the recreational use of the novel dissociative psychoactive substance methoxphenidine // Clin. Toxicol. 2014. Vol. 52, № 10. P. 1288–1291.
172. Собенников В.С., Черняк Н.Б. Методические рекомендации для студентов к клиническому практическому занятию по теме: «Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ». Иркутстк: ИГМУ, 2021. Vol. 45.
173. Addiction Medicine: Federal Guidelines / ed. by N.N. Ivanets, M.A. Vinnikova. 3rd edition, revised and enlarged // Addiction Medicine: Federal Guidelines / ed. by N.N. Ivanets, M.A. Vinnikova. 3rd edition, revised and enlarged / ed. Ivanets N.N., Vinnikova M.A. OOO «GEOTAR-Media» Publishing Group, 2024. P. 1–848.
174. Ana Paula Perestrelo et al. Chronic Copper Sulfate Poisoning // Eur. J. Case Reports Intern. Med. 2021. № LATEST ONLINE.
175. Chen P. et al. Iron and manganese-related CNS toxicity: mechanisms, diagnosis and treatment // Expert Rev. Neurother. 2019. Vol. 19, № 3. P. 243–260.
176. Ruczaj A., Brzóska M.M. Environmental exposure of the general population to cadmium as a risk factor of the damage to the nervous system: A critical review of current data // J. Appl. Toxicol. 2023. Vol. 43, № 1. P. 66–88.
177. Iqubal A. et al. Environmental neurotoxic pollutants: review // Environ. Sci. Pollut. Res.

2020. Vol. 27, № 33. P. 41175–41198.

178. Lanphear B.P. et al. Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis // Environ. Health Perspect. 2005. Vol. 113, № 7. P. 894–899.
179. George J. et al. Informal gold miners with mercury toxicity: Novel asymmetrical neurological presentations // South African Med. J. 2023. Vol. 113, № 12. P. 20.
180. Harada M. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution // Crit. Rev. Toxicol. 1995. Vol. 25, № 1. P. 1–24.
181. Ratnaike R.N. Acute and chronic arsenic toxicity // Postgrad. Med. J. 2003. Vol. 79, № 933. P. 391–396.
182. Lucchini R.G., Hashim D. Tremor secondary to neurotoxic exposure. 2015. P. 241–249.
183. Müller D., Desel H. Common Causes of Poisoning // Dtsch. Arztebl. Int. 2013.
184. Sriram K. et al. Biological effects of inhaled crude oil vapor V. Altered biogenic amine neurotransmitters and neural protein expression // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2022. Vol. 449. P. 116137.
185. McKnight S., Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism // Neurol. Clin. 2020. Vol. 38, № 4. P. 853–865.
186. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». Клинические рекомендации: Атрофия и аномалии зрительного нерва. 2022.
187. Офтальмология: национальное руководство. 2ое изд. / ed. ред. С.Э. Аветисова Е.А.Е.Л.К.М. [и др. . Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Vol. 904.
188. Roach E. Diagnosis and Management of Neurocutaneous Syndromes // Semin. Neurol. 1988. Vol. 8, № 01. P. 83–96.
189. Ostroumova O.D. et al. Drug-induced toxic optic neuropathy // Vestn. oftal'mologii. 2020. Vol. 136, № 4. P. 156.
190. Mohney B.G., Young R.C., Diehl N. Incidence and Associated Endocrine and Neurologic Abnormalities of Optic Nerve Hypoplasia // JAMA Ophthalmol. 2013. Vol. 131, № 7. P. 898.
191. Belskaya G.N., Sakharova E. V. Alcoholic polyneuropathy. Clinical forms and pathogenetically based approaches to therapy // Meditsinskiy Sov. = Med. Counc. 2021. № 10. P. 94–99.
192. Julian T. et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis // J. Neurol. 2019. Vol. 266, № 12. P. 2907–2919.

193. Зиновьева О.Е., Ангельчева О.И. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2004. Vol. 9, № 1. P. 45–50.
194. Строков И.А. et al. Острая алкогольная полиневропатия // Неврологический журнал. 2004. Vol. 9, № 1. P. 45–50.
195. Chubykina S.V., Tatarinova M.Y., Avakyan G.G. Mechanisms of platinum-induced peripheral neuropathy in cancer patients // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2023. Vol. 123, № 7. P. 19.
196. Литвинцев Б.С. Поражение нервной системы при наркомании: особенности симптоматики и неврологических осложнений // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. Vol. 1, № 49. P. 95–100.
197. Koszewicz M. et al. The impact of chronic co-exposure to different heavy metals on small fibers of peripheral nerves. A study of metal industry workers // J. Occup. Med. Toxicol. 2021. Vol. 16, № 1. P. 12.
198. Zavaliy L.B. et al. Diagnosis and treatment of persons with acute thallium poisoning // Toxicol. Reports. 2021. Vol. 8. P. 277–281.
199. Al Bshabshe A., Alfaifi M., Alsayed A.F. Black widow spider bites experience from tertiary care center in Saudi Arabia. // Avicenna J. Med. 2017. Vol. 7, № 2. P. 51–53.
200. Rusmili M.R.A. et al. Variations in neurotoxicity and proteome profile of Malayan krait (Bungarus candidus) venoms // PLoS One. 2019. Vol. 14, № 12. P. e0227122.
201. Bickler P.E. et al. Neuromuscular Weakness and Paralysis Produced by Snakebite Envenoming: Mechanisms and Proposed Standards for Clinical Assessment // Toxins (Basel). 2023. Vol. 15, № 1. P. 49.
202. Sanaei-Zadeh H. Spider Bite in Iran // Electron. Physician. 2017. Vol. 9, № 7. P. 4703–4707.
203. Godoy D.A. et al. Neurological and Systemic Manifestations of Severe Scorpion Envenomation // Cureus. 2021.
204. O. Collaço R. de C. et al. Scorpion venom increases acetylcholine release by prolonging the duration of somatic nerve action potentials // Neuropharmacology. 2019. Vol. 153. P. 41–52.
205. Chiang F., Castillo M. Seastrokes: A New Threat for North Carolina Swimmers? // Neuroradiol. J. 2014. Vol. 27, № 4. P. 499–502.
206. Katikou P. et al. An Updated Review of Tetrodotoxin and Its Peculiarities // Mar. Drugs. 2022. Vol. 20, № 1. P. 47.

207. Lonati D. et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment // Toxins (Basel). 2020. Vol. 12, № 8. P. 509.
208. Karakasi M. V et al. Conium maculatum intoxication: Literature review and case report on hemlock poisoning. // Forensic Sci. Rev. 2019. Vol. 31, № 1. P. 23–36.
209. Alizadeh A. et al. Black henbane and its toxicity - a descriptive review. // Avicenna J. phytomedicine. 2014. Vol. 4, № 5. P. 297–311.
210. Trabulus S., Altiparmak M.R. Clinical features and outcome of patients with amatoxin-containing mushroom poisoning // Clin. Toxicol. 2011. Vol. 49, № 4. P. 303–310.
211. Li H. et al. Mushroom Poisoning Outbreaks — China, 2022 // China CDC Wkly. 2023. Vol. 5, № 3. P. 45–50.
212. Gummin D.D. et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report // Clin. Toxicol. 2020. Vol. 58, № 12. P. 1360–1541.
213. Wennig R. et al. Mushroom Poisoning // Dtsch. Arztebl. Int. 2020.
214. Govorushko S. et al. Poisoning associated with the use of mushrooms: A review of the global pattern and main characteristics // Food Chem. Toxicol. 2019. Vol. 128. P. 267–279.
215. Yu X. Six groups of poisonous mushrooms: classified according to clinical symptoms // Highlights Sci. Eng. Technol. 2022. Vol. 19. P. 216–222.
216. Diaz J.H. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33, № 2. P. 427–436.
217. Ott A. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia // Neurology. 1999. Vol. 53, № 9. P. 1937–1937.
218. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies // Diabetes. 2002. Vol. 51, № 4. P. 1256–1262.
219. Palta P. et al. Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2014. Vol. 20, № 3. P. 278–291.
220. van den Berg E. et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition // Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis. 2009. Vol. 1792, № 5. P. 470–481.
221. Yaffe K. et al. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. // J. Nutr. Health Aging. 2006. Vol. 10, № 4. P. 293–295.
222. Jurado-Flores M., Warda F., Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of

Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease // J. Endocr. Soc. 2022. Vol. 6, № 2.

223. Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома // РМЖ. 2017. Vol. 22. P. 1665–1676.
224. Ziegler D. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations // Diabetes Res. Clin. Pract. 2022. Vol. 186. P. 109063.
225. Pop-Busui R. et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy // ADA Clin. Compend. 2022. Vol. 2022, № 1. P. 1–32.
226. Xu F. et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. Vol. 6, № 1. P. 139.
227. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Vol. 176.
228. Куцало А.Л. et al. Особенности бинокулярной динамической пупиллометрии у больных сахарным диабетом II типа // Практическая медицина. 2018. Vol. 16, № 5. P. 162–167.
229. Galvin R. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17, № 12. P. 1408–1418.
230. Wijdicks E.F.M. Why you may need a neurologist to see a comatose patient in the ICU // Crit. Care. 2016. Vol. 20, № 1. P. 193.
231. Yatsko K. et al. Glasgow coma scale and full outline of unresponsiveness. Multicenter validation study in Russia // J. Neurol. Sci. 2023. Vol. 455. P. 122679.
232. Piradov M.A. et al. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version // Ann. Clin. Exp. Neurol. 2019. Vol. 13, № 4.
233. Piradov M.A. et al. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale: a Multicenter Validation Study of the Psychometric Properties of the Approved Russian Version // Gen. Reanimatol. 2024. Vol. 20, № 3. P. 15–21.
234. Ramazanov G.R. et al. Wernicke encephalopathy // Russ. Neurol. J. 2024. Vol. 29, № 2. P. 34–42.
235. Катаманова Е.В. et al. Нарушения высших психических функций при энцефалопатии различного генеза // Acta Biomed. Sci. 2012. Vol. 1. P. 26–31.
236. Котельникова А.В. et al. Психометрическая апробация скрининговых методик

диагностики когнитивного статуса на выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт // Вестник восстановительной медицины. 2023. Vol. 22, № 2. P. 32–41.

237. Gupta A. et al. Validity of Montreal Cognitive Assessment to Detect Cognitive Impairment in Individuals with Type 2 Diabetes // Diabetes Ther. 2024. Vol. 15, № 5. P. 1155–1168.
238. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019* // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, № Supplement_1. P. S124–S138.
239. Bril V., Perkins B.A. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy // Diabetes Care. 2002. Vol. 25, № 11. P. 2048–2052.
240. Bastyr E.J., Price K.L., Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: Questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy // Clin. Ther. 2005. Vol. 27, № 8. P. 1278–1294.
241. Xiong Q. et al. The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy // Eur. Neurol. 2015. Vol. 74, № 5–6. P. 323–327.
242. Ismail-Beigi F. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 376, № 9739. P. 419–430.
243. Pop-Busui R. et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, № 10. P. 3208–3215.
244. Jaiswal M. et al. Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for Diabetes in Youth Follow-up Cohort // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, № 12. P. 3903–3908.
245. Spallone V. et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy // Diabet. Med. 2012. Vol. 29, № 5. P. 578–585.
246. Young M.J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. 1993. Vol. 36, № 2. P. 150–154.
247. Petrova M.M. et al. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники // Sib. Med. Rev. 2020. № 3. P. 61–69.
248. Ramazanov G.R. et al. Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy // Russ. Sklifosovsky J. “Emergency Med. Care.” 2020. Vol. 9, № 2. P. 292–297.
249. Frank L.L. Thiamin in Clinical Practice // J. Parenter. Enter. Nutr. 2015. Vol. 39, № 5. P. 503–520.

250. Whitfield K.C. et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018. Vol. 1430, № 1. P. 3–43.
251. Donnino M.W. et al. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels // Nutrition. 2010. Vol. 26, № 1. P. 133–136.
252. Manzanares W., Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2011. Vol. 14, № 6. P. 610–617.
253. Donnino M.W. et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis // J. Crit. Care. 2010. Vol. 25, № 4. P. 576–581.
254. Frank T. et al. Assessment of Thiamin Status in Chronic Renal Failure Patients, Transplant Recipients and Hemodialysis Patients Receiving a Multivitamin Supplementation // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2000. Vol. 70, № 4. P. 159–166.
255. Dancy M. et al. Blood thiamine and thiamine phosphate ester concentrations in alcoholic and non-alcoholic liver diseases. // BMJ. 1984. Vol. 289, № 6437. P. 79–82.
256. Singarayar E.K., Josephrajan T.A., Jayabalan P. Relationship between blood glucose levels and diabetic neuropathy examination score in patients with diabetes mellitus // Int. J. Res. Med. Sci. 2025. Vol. 13, № 4. P. 1577–1581.
257. Zhang Y. et al. Estimated glucose disposal rate predicts the risk of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A 5-year follow-up study // J. Diabetes. 2024. Vol. 16, № 5.
258. Amelia R. et al. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy in Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study // Curr. Diabetes Rev. 2025. Vol. 21, № 2.
259. Fleseriu M. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update // Lancet Diabetes Endocrinol. 2021. Vol. 9, № 12. P. 847–875.
260. de Oliveira A.M. et al. Imaging Patterns of Toxic and Metabolic Brain Disorders // RadioGraphics. 2019. Vol. 39, № 6. P. 1672–1695.
261. Berisavac I. et al. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in Neurology intensive care unit // Neurol. India. 2017. Vol. 65, № 1. P. 123.
262. Antunez E. et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. // Am. J. Roentgenol. 1998. Vol. 171, № 4. P. 1131–1137.
263. Jasne A.S. et al. Cerebellar Hippocampal and Basal Nuclei Transient Edema with Restricted diffusion (CHANTER) Syndrome // Neurocrit. Care. 2019. Vol. 31, № 2. P. 288–296.
264. Mallikarjun K.S. et al. Neuroimaging Findings in CHANTER Syndrome: A Case Series // Am. J. Neuroradiol. 2022. Vol. 43, № 8. P. 1136–1141.
265. McKinney A.M. et al. Acute Hepatic Encephalopathy: Diffusion-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Findings, and Correlation with Plasma Ammonia Level and

Clinical Outcome // Am. J. Neuroradiol. 2010. Vol. 31, № 8. P. 1471–1479.

266. U-King-Im J.M. et al. Acute Hyperammonemic Encephalopathy in Adults: Imaging Findings // Am. J. Neuroradiol. 2011. Vol. 32, № 2. P. 413–418.
267. Hegde A.N. et al. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus // RadioGraphics. 2011. Vol. 31, № 1. P. 5–30.
268. Benson J.C. et al. Delineation of microhemorrhage in acute hepatic encephalopathy using susceptibility-weighted imaging // Eur. J. Radiol. 2016. Vol. 85, № 3. P. 629–634.
269. Kang E.G. et al. Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy // Am. J. Neuroradiol. 2010. Vol. 31, № 3. P. 559–564.
270. Fujioka M. et al. Specific Changes in Human Brain After Hypoglycemic Injury // Stroke. 1997. Vol. 28, № 3. P. 584–587.
271. Yedavalli V. et al. Beyond the embolus: “do not miss” diffusion abnormalities of ischaemic and non-ischaemic neurological disease // Insights Imaging. 2017. Vol. 8, № 6. P. 573–580.
272. Degnan A.J., Levy L.M. Neuroimaging of Rapidly Progressive Dementias, Part 2: Prion, Inflammatory, Neoplastic, and Other Etiologies // Am. J. Neuroradiol. 2014. Vol. 35, № 3. P. 424–431.
273. Hattingen E. et al. Wernicke encephalopathy // Neurology. 2016. Vol. 87, № 18. P. 1956–1957.
274. Loh Y. Restricted Diffusion of the Splenium in Acute Wernicke’s Encephalopathy // J. Neuroimaging. 2005. Vol. 15, № 4. P. 373–375.
275. Sabatini J.S. et al. Wernicke’s encephalopathy with chorea: Neuroimaging findings // Dement. Neuropsychol. 2016. Vol. 10, № 4. P. 370–372.
276. Blanco M. et al. CT and MR imaging findings in methanol intoxication. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2006. Vol. 27, № 2. P. 452–454.
277. DiPoce J., Guelfguat M., DiPoce J. Radiologic Findings in Cases of Attempted Suicide and Other Self-Injurious Behavior // RadioGraphics. 2012. Vol. 32, № 7. P. 2005–2024.
278. Sun Q. et al. Clinical Characteristics of Methanol-Induced Optic Neuropathy: Correlation between Aetiology and Clinical Findings // J. Ophthalmol. 2022. Vol. 2022. P. 1–11.
279. Ikeda M., Tsukagoshi H. Encephalopathy due to Toluene Sniffing // Eur. Neurol. 1990. Vol. 30, № 6. P. 347–349.
280. Aydin K. et al. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2002. Vol. 23, № 7. P. 1173–1179.
281. Lo C.-P. et al. Brain Injury After Acute Carbon Monoxide Poisoning: Early and Late Complications // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189, № 4. P. W205–W211.

282. Silver D.A.T. et al. Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning // Clin. Radiol. 1996. Vol. 51, № 7. P. 480–483.
283. O'DONNELL P. et al. The Magnetic Resonance Imaging Appearances of the Brain in Acute Carbon Monoxide Poisoning // Clin. Radiol. 2000. Vol. 55, № 4. P. 273–280.
284. Kim J. et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2003. Vol. 24, № 8. P. 1592–1597.
285. Taheri M.S. et al. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity // Eur. J. Radiol. 2010. Vol. 73, № 2. P. 211–214.
286. Kuriyama A. et al. Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity // Clin. Neuropharmacol. 2011. Vol. 34, № 6. P. 241–247.
287. Kim E. et al. MR Imaging of Metronidazole-Induced Encephalopathy: Lesion Distribution and Diffusion-Weighted Imaging Findings // Am. J. Neuroradiol. 2007. Vol. 28, № 9. P. 1652–1658.
288. Kumar G., Goyal M.K. Lentiform Fork sign: A unique MRI picture. Is metabolic acidosis responsible? // Clin. Neurol. Neurosurg. 2010. Vol. 112, № 9. P. 805–812.
289. Grasso D. et al. Lentiform Fork Sign: A Magnetic Resonance Finding in a Case of Acute Metabolic Acidosis // Neuroradiol. J. 2014. Vol. 27, № 3. P. 288–292.
290. Lim C.G., Hahm M.H., Lee H.J. Hepatic encephalopathy on magnetic resonance imaging and its uncertain differential diagnoses: a narrative review // J. Yeungnam Med. Sci. 2023. Vol. 40, № 2. P. 136–145.
291. Geibprasert S., Gallucci M., Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT // Eur. Radiol. 2010. Vol. 20, № 6. P. 1492–1501.
292. Zhou Y. et al. Hemichorea in nonketotic hyperglycemia: Putamenal and cerebellum lesion on MR imaging // World J. Neurosci. 2012. Vol. 02, № 02. P. 138–140.
293. Wintermark M. et al. Unilateral putaminal CT, MR, and diffusion abnormalities secondary to nonketotic hyperglycemia in the setting of acute neurologic symptoms mimicking stroke. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2004. Vol. 25, № 6. P. 975–976.
294. Lai P.H. et al. Chorea-ballismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 1996. Vol. 17, № 6. P. 1057–1064.
295. Gambini A. et al. Marchiafava-Bignami disease: longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2003. Vol. 24, № 2. P. 249–253.
296. Bourekas E.C. et al. Lesions of the Corpus Callosum: MR Imaging and Differential Considerations in Adults and Children // Am. J. Roentgenol. 2002. Vol. 179, № 1. P. 251–

257.

297. Filley C.M., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Toxic Leukoencephalopathy // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, № 6. P. 425–432.
298. McKinney A.M. et al. Acute Toxic Leukoencephalopathy: Potential for Reversibility Clinically and on MRI With Diffusion-Weighted and FLAIR Imaging // Am. J. Roentgenol. 2009. Vol. 193, № 1. P. 192–206.
299. Sindhwani G. MRI in Chemotherapy induced Leukoencephalopathy: Report of Two Cases and Radiologist's Perspective // J. Clin. DIAGNOSTIC Res. 2017.
300. YAN R. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole // Exp. Ther. Med. 2013. Vol. 6, № 1. P. 71–74.
301. Lucia P. et al. Multifocal leucoencephalopathy induced by levamisole // Lancet. 1996. Vol. 348, № 9039. P. 1450.
302. Kass-Hout T. et al. "Chasing the dragon"--heroin-associated spongiform leukoencephalopathy. // J. Med. Toxicol. 2011. Vol. 7, № 3. P. 240–242.
303. Offiah C., Hall E. Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy // Clin. Radiol. 2008. Vol. 63, № 2. P. 146–152.
304. Kriegstein A.R. et al. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon") // Neurology. 1999. Vol. 53, № 8. P. 1765–1765.
305. Howard S.A. et al. Osmotic Demyelination Syndrome // RadioGraphics. 2009. Vol. 29, № 3. P. 933–938.
306. Biotti D., Durupt S. A trident in the brain, central pontine myelinolysis: Figure // Pract. Neurol. 2009. Vol. 9, № 4. P. 231–232.
307. Juergenson I. et al. Teaching Neuro *Images* : Neuroradiologic findings in pontine and extrapontine myelinolysis // Neurology. 2012. Vol. 78, № 1.
308. Graff-Radford J. et al. Clinical and Radiologic Correlations of Central Pontine Myelinolysis Syndrome // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86, № 11. P. 1063–1067.
309. Ruzek K.A., Campeau N.G., Miller G.M. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2004. Vol. 25, № 2. P. 210–213.
310. Скворцова В.И., Губский Л.В., Мельникова Е.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Vol. 110, № 5. P. 104–109.

311. Bartynski W.S., Boardman J.F. Distinct Imaging Patterns and Lesion Distribution in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome // Am. J. Neuroradiol. 2007. Vol. 28, № 7. P. 1320–1327.
312. Bartynski W.S. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Solid Organ Transplantation // Am. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29, № 5. P. 924–930.
313. Bartynski W.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features // Am. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29, № 6. P. 1036–1042.
314. Tetsuka S., Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics // J. Neurol. Sci. 2019. Vol. 404. P. 72–79.
315. Maier S. et al. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome in a young patient with systemic lupus erythematosus // Acta Neurol. Belg. 2019. Vol. 119, № 2. P. 269–271.
316. Karia S.J. et al. Utility and Significance of Gadolinium-Based Contrast Enhancement in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome // Am. J. Neuroradiol. 2016. Vol. 37, № 3. P. 415–422.
317. Starkey J. et al. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations // RadioGraphics. 2017. Vol. 37, № 2. P. 562–576.
318. Malhotra H. et al. Boomerang sign: Clinical significance of transient lesion in splenium of corpus callosum // Ann. Indian Acad. Neurol. 2012. Vol. 15, № 2. P. 151.
319. Wolfsdorf J. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, № 5. P. 1150–1159.
320. Klingensmith G.J. et al. Diabetic Ketoacidosis at Diabetes Onset: Still an All Too Common Threat in Youth // J. Pediatr. 2013. Vol. 162, № 2. P. 330-334.e1.
321. Dabelea D. et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study // Pediatrics. 2014. Vol. 133, № 4. P. e938–e945.
322. Edge J.A. et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 85, № 1. P. 16–22.
323. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis // Pediatr. Crit. Care Med. 2008. Vol. 9, № 3. P. 320–329.
324. Barrot A., Huisman T.A., Poretti A. Neuroimaging findings in acute pediatric diabetic ketoacidosis // Neuroradiol. J. 2016. Vol. 29, № 5. P. 317–322.
325. Matsuura H., Nakamura T. Inverted V sign: subacute combined degeneration of the spinal

cord // QJM An Int. J. Med. 2018. Vol. 111, № 1. P. 65–66.

326. Narra R. “Inverted V sign” in Sub-Acute Combined Degeneration of Cord // J. Clin. DIAGNOSTIC Res. 2015.
327. Naidich M.J., Ho S.U. Case 87: Subacute Combined Degeneration // Radiology. 2005. Vol. 237, № 1. P. 101–105.
328. Kumar A., Singh A.K. Teaching Neuro *Image*: Inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord // Neurology. 2009. Vol. 72, № 1.
329. Karantanas A.H., Markonis A., Bisbiyiannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI finding // Neuroradiology. 2000. Vol. 42, № 2. P. 115–117.
330. Holroyd K.B., Berkowitz A.L. Metabolic and Toxic Myelopathies // Contin. Lifelong Learn. Neurol. 2024. Vol. 30, № 1. P. 199–223.
331. Ravina B., Loevner L.A., Bank W. MR Findings in Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord // Am. J. Roentgenol. 2000. Vol. 174, № 3. P. 863–865.
332. Kuker W. et al. MRI demonstration of reversible impairment of the blood-CNS barrier function in subacute combined degeneration of the spinal cord. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997. Vol. 62, № 3. P. 298–299.
333. Rocha E.A. et al. RCVS $_2$ score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome // Neurology. 2019. Vol. 92, № 7.
334. Miller T.R. et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 2: Diagnostic Work-Up, Imaging Evaluation, and Differential Diagnosis // Am. J. Neuroradiol. 2015. Vol. 36, № 9. P. 1580–1588.
335. Singhal A.B. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68, № 8. P. 1005.
336. Chen S. et al. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes // Ann. Neurol. 2008. Vol. 63, № 6. P. 751–757.
337. Bogousslavsky J. et al. Postpartum Cerebral Angiopathy: Reversible Vasoconstriction Assessed by Transcranial Doppler Ultrasounds // Eur. Neurol. 1989. Vol. 29, № 2. P. 102–105.
338. Mandell D.M. et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology // Am. J. Neuroradiol. 2017. Vol. 38, № 2. P. 218–229.
339. Perillo T. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: review of neuroimaging findings // Radiol. Med. 2022. Vol. 127, № 9. P. 981–990.

340. Huang B.Y., Castillo M. Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood // RadioGraphics. 2008. Vol. 28, № 2. P. 417–439.
341. Han B.K. et al. Reversal sign on CT: effect of anoxic/ischemic cerebral injury in children. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 1989. Vol. 10, № 6. P. 1191–1198.
342. Muttikkal T.J.E., Wintermark M. MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults // J. Neuroradiol. 2013. Vol. 40, № 3. P. 164–171.
343. Yuzawa H. et al. Pseudo-Subarachnoid Hemorrhage Found in Patients with Postresuscitation Encephalopathy: Characteristics of CT Findings and Clinical Importance // Am. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29, № 8. P. 1544–1549.
344. Sawada H. et al. MRI demonstration of cortical laminar necrosis and delayed white matter injury in anoxic encephalopathy // Neuroradiology. 1990. Vol. 32, № 4. P. 319–321.
345. Allen L.M. et al. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke // RadioGraphics. 2012. Vol. 32, № 5. P. 1285–1297.
346. Given C.A. et al. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall associated with diffuse cerebral edema. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2003. Vol. 24, № 2. P. 254–256.
347. Anne G. Osborn. Osborns Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. Amirsys, 2013. Vol. 1272.
348. Zamora C.A. et al. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: a case series and review of the literature // Brain Behav. 2015. Vol. 5, № 8.
349. Beeskow A.B. et al. Delayed Post-hypoxic Leukoencephalopathy (DPHL)—An Uncommon Variant of Hypoxic Brain Damage in Adults // Front. Neurol. 2018. Vol. 9.
350. Shprecher D., Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. // NeuroRehabilitation. 2010. Vol. 26, № 1. P. 65–72.
351. Misra U.K. et al. Spectrum of hyperosmolar hyperglycaemic state in neurology practice // Indian J. Med. Res. 2017. Vol. 146, № Suppl 2. P. S1–S7.
352. Marren S.M., Beale A., Yiin G.S. Hyperosmolar hyperglycaemic state as a stroke cause or stroke mimic: an illustrative case and review of literature // Clin. Med. (Northfield. Il). 2022. Vol. 22, № 1. P. 83–86.
353. Bala M.I. et al. Teaching NeuroImages: Nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state mimicking acute ischemic stroke // Neurology. 2020. Vol. 95, № 18.
354. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022. Vol. 277 с.
355. Beghi E. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure // Epilepsia. 2010. Vol. 51, № 4. P. 671–675.

356. Edlow J.A. et al. Diagnosis of reversible causes of coma // Lancet. 2014. Vol. 384, № 9959. P. 2064–2076.
357. Halavaara J. et al. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful? // Neuroradiology. 2003. Vol. 45, № 8. P. 519–523.
358. Weidauer S. et al. Wernicke encephalopathy: MR findings and clinical presentation // Eur. Radiol. 2003. Vol. 13, № 5. P. 1001–1009.
359. Jung Y.-C., Chanraud S., Sullivan E. V. Neuroimaging of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Syndrome // Neuropsychol. Rev. 2012. Vol. 22, № 2. P. 170–180.
360. Van Berkel B. et al. Subacute combined degeneration of the cervical and dorsal spinal cord in a 40-year-old male patient: A case report // Radiol. Case Reports. 2021. Vol. 16, № 1. P. 13–17.
361. Desai A.B. et al. Motor Neuron Diseases and Central Nervous System Tractopathies: Clinical-Radiologic Correlation and Diagnostic Approach // RadioGraphics. 2025. Vol. 45, № 1.
362. Leitinger M. et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus – approach to clinical application // Epilepsy Behav. 2015. Vol. 49. P. 158–163.
363. Mauritz M. et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review // Epileptic Disord. 2022. Vol. 24, № 1. P. 26–49.
364. Пирадов М.А. et al. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях. Москва: "Горячая линия - Телеком," 2021. Vol. 198 с.
365. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Клинические рекомендации: Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек. 2022.
366. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». Клинические рекомендации: Эндокринная офтальмопатия при аутоиммунной патологии щитовидной железы у взрослых . 2024.
367. Офтальмология. Национальное руководство / ed. под ред. С.Э. Аветисова Е.А.Е.Л.К.М.В.В.Н.Х.П.Т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. Vol. 952.
368. Wijnia J.W. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11, № 22. P. 6755.
369. Wu H. et al. Assessment of rehabilitation treatment for patients with acute poisoning-induced toxic encephalopathy. // World J. Emerg. Med. 2024. Vol. 15, № 6. P. 441–447.
370. Dedov I. et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova

M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition // Diabetes Mellit. 2023. Vol. 26, № 2S. P. 1–157.

371. Медицинская реабилитация руководство в 3-х томах / ed. под ред. Боголюбова В.М. Москва: Бином, 2010. Vol. 416.
372. Buylaert W.A. Coma induced by intoxication. // Acta Neurol. Belg. 2000. Vol. 100, № 4. P. 221–224.
373. Bartlett D. The Coma Cocktail: Indications, Contraindications, Adverse Effects, Proper Dose, and Proper Route // J. Emerg. Nurs. 2004. Vol. 30, № 6. P. 572–574.
374. Sivilotti M.L.A. Flumazenil, naloxone and the ‘coma cocktail’ // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 81, № 3. P. 428–436.
375. Shikalova I.A. et al. Results of a Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Inosine Glycyl-Cysteinyl-Glutamate Disodium in the Treatment of Acute Ethanol Poisoning // Russ. Sklifosovsky J. “Emergency Med. Care.” 2022. Vol. 11, № 3. P. 444–456.
376. Aleksandrov M. V. et al. Effect of reconstituted glutathione preparations on bioelectric brain activity in severe ethanol poisoning // Toxicol. Rev. 2020. № 2. P. 18–24.
377. Антушевич А.Е. et al. Оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых тяжелых отравлениях этанолом // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. Vol. 2, № 58. P. 7–12.
378. Бузанов Д.В. et al. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы // Скорая медицинская помощь. 2016. Vol. 17, № 4. P. 70–75.
379. Das S. et al. Management of Cerebral Herniation Secondary to Lead Encephalopathy: A Case Report // Front. Neurol. 2022. Vol. 13.
380. Raut T.P. et al. Acute Lead Encephalopathy Secondary to Ayurvedic Medication Use // Neurol. India. 2021. Vol. 69, № 5. P. 1417–1420.
381. Whitfield C.L., Ch’ien L.T., Whitehead J.D. Lead encephalopathy in adults // Am. J. Med. 1972. Vol. 52, № 3. P. 289–298.
382. Dhaliwal J.S., Rosani A., Saadabadi A. Diazepam. 2025.
383. Kim H.K. et al. Safety and efficacy of pharmacologic agents used for rapid tranquilization of emergency department patients with acute agitation or excited delirium // Expert Opin. Drug Saf. 2021. Vol. 20, № 2. P. 123–138.
384. Оказание медицинской помощи больным с острыми отравлениями на догоспитальном и раннем госпитальном этапах / ed. под ред. Миннуллина И.П. Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2018.
385. Шилов В.В., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Клинические рекомендации (протоколы)

по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях. 2014. Vol. 28.

386. Багненко С.Ф. Скорая медицинская помощь. Национальное руководство (2-е издание, переработанное и дополненное). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Vol. 1032.
387. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание, 2-е изд., перераб. и доп. / ed. под ред. Б.Р. Гельфанда И.Б.З. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Vol. 928.
388. Girard T.D. et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379, № 26. P. 2506–2516.
389. McQueen J. et al. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 2015, № 9.
390. Kaner E.F. et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 2018, № 6.
391. Curry S.J. et al. Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults // JAMA. 2018. Vol. 320, № 18. P. 1899.
392. O'Connor E.A. et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality, 2018.
393. Greene M.C. et al. Psychosocial and pharmacologic interventions to reduce harmful alcohol use in low- and middle-income countries // Cochrane Database Syst. Rev. 2023. Vol. 2023, № 5.
394. Dingwall K.M. et al. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke–Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2022. Vol. 46, № 6. P. 1133–1147.
395. Шавловская О.А. Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия // Эффект. фармакотер. . 2014. Vol. 17. P. 16–24.
396. Шавловская О.А. Возможности терапии посталкогольных изменений нервной системы // Лечащий врач. 2014. Vol. 5. P. 24.
397. Игнатова Т.В. Цераксон в коррекции когнитивных нарушений при хронической алкогольной интоксикации в сочетании с другими заболеваниями головного мозга // Справочник терапевтического врача. 2014. P. 14–17.
398. Шавловская О.А. Цитиколин: новые терапевтические возможности // Лечащий врач. 2014. Vol. 10. P. 29–33.
399. Ilyinsky N.S. et al. The influence of cytoflavin on the recovery of cognitive function in elderly people with alcohol abuse // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2016.

Vol. 116, № 11. Vyp. 2. P. 49.

400. Соловьев А.Г., Елистратова Т.В. Эффективность кортексина в комплексной терапии больных с хронической алькогольной энцефалопатией и полиневропатией // Журнал Неврологии и психитарии им. С.С. Корсакова. 2010. Vol. 4. P. 48–51.
401. Potupchik T. V., Veselova O.F., Gatskikh I. V. Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence // Med. Alph. 2019. Vol. 2, № 19. P. 37–41.
402. Vostrikov V. V. Place of piracetam in the modern practice of medicine // Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther. 2017. Vol. 15, № 1. P. 14–25.
403. Potupchik T., Lopatina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the combination therapy of chronic alcoholism // Vrach. 2018. Vol. 29, № 11.
404. Казакова Ю.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Алкогольная энцефалопатия: современные методы лечения // Успехи современного естествознания. 2014. Vol. 6. P. 22–23.
405. Лопатин В., Лопатина Т. Применение глицина при лечении алкоголизма // Врач. 2017. Vol. 28, № 7. P. 41–42.
406. Dharavath R.N. et al. GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential // Front. Neural Circuits. 2023. Vol. 17.
407. Patel S., Topiwala K., Hudson L. Wernicke’s Encephalopathy // Cureus. 2018.
408. Trukhanova I.G., Zinatullina D.S., Gureev A.D. Possibilities of Application of Ethylmethylhydroxypyri dine Succinate in the Treatment of Acute Poisoning: a Systematic Literature Review // Russ. Sklifosovsky J. “Emergency Med. Care.” 2024. Vol. 13, № 2. P. 280–287.
409. Vasil’ev S.A. et al. Acute Intoxications Involving Synthetic Psychoactive Substances // Gen. Reanimatol. 2018. Vol. 14, № 1. P. 23–28.
410. Почепень О.Н. Оценка эффективности цитофлавина при лечении токсико-гипоксической энцефалопатии после тяжелой термической травмы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. . 2010. Vol. 110, № 10. P. 23–29.
411. Ливанов Г.А. et al. Фармакологическая коррекция токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений // Вестник экстренной медицины. 2017. Vol. 11, № 3. P. 51–54.
412. Vasilyev S. et al. [Use of cytoflavin into the complex intensive therapy of acute cerebral insufficiency caused by poisoning]. // Georgian Med. News. 2012. № 203. P. 22–29.
413. Sinenchenko A.G. et al. Acute severe oral poisoning with 1.4-butandiol and ethanol with the development of coma // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2020. Vol.

120, № 3. P. 77.

414. Okovityĭ S. V et al. [Antihypoxants in current clinical practice]. // Klin. Med. (Mosk). 2012. Vol. 90, № 9. P. 63–68.
415. Cho S., Lee M.J., Chung C.-S. Effect of Nimodipine Treatment on the Clinical Course of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome // Front. Neurol. 2019. Vol. 10.
416. Kurushina O. V., Barulin A.E., Chernovolenko E.P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy // Med. Counc. 2019. № 1. P. 58–63.
417. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения // Эффективная факмакотерапия. 2015. Vol. 2, № 13.
418. Кугелева А.О. Актовегин в комплексном лечении полиневропатий // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2002. Vol. 3. P. 32–34.
419. Gusev V. V., Zaitseva O. V., Lvova O.A. Effectiveness of gabapentin in treatment of pain in patients with alcoholic polyneuropathy // Med. Alph. 2024. № 33. P. 20–24.
420. Chopra K., Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities // Br. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 73, № 3. P. 348–362.
421. Шамалов Н. et al. Диабетическая и алкогольная полинейропатии // Врач. 2015. Vol. 11. P. 13–15.
422. Loprinzi C.L. et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38, № 28. P. 3325–3348.
423. Bangert M.K., Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials // CNS Drugs. 2019. Vol. 33, № 8. P. 727–753.
424. Guo Y. et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Support. Care Cancer. 2014. Vol. 22, № 5. P. 1223–1231.
425. Holotiuk I.S. et al. EFFECTIVENESS OF ALPHA-LIPOIC ACID AND IPIDACRINE HYDROCHLORIDE IN PREVENTION OF PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY ASSESSED BY ELECTRONEUROMYOGRAPHY OF SUPERFICIAL PERONEAL AND SURAL NERVES // Exp. Oncol. 2023. Vol. 44, № 4. P. 300–306.
426. Pizova N. V. Main metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice // Meditsinskiy Sov. = Med. Counc. 2021. № 19. P. 134–146.
427. Levin O.S., Matvievskaya O. V. Evaluation of epidemiological data on effect of therapy with Ipigrix® on motor and sensory functions in ambulatory patients with various diseases

ofperipheral nervous system // Med. Alph. 2019. Vol. 1, № 2. P. 11–14.

428. Derry S. et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults // Cochrane Database of Systematic Reviews / ed. Derry S. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014.
429. Ozdemir D. et al. Topical menthol for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised controlled trial in breast cancer // BMJ Support. Palliat. Care. 2025. Vol. 15, № 1. P. 79–86.
430. Wolf S. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies // Eur. J. Cancer. 2008. Vol. 44, № 11. P. 1507–1515.
431. Tkachenko E.V. et al. Neurotoxicity as a side effect of taxanes in cancer patients // Russ. J. Pain. 2020. Vol. 18, № 3. P. 48.
432. Латипова Д.Х. et al. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии // Malig. tumours. 2023. Vol. 13, № 3s2-2. P. 302–311.
433. Cavaletti G., Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38, № 14. P. 1832–1837.
434. Smith E.M.L. et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy // JAMA. 2013. Vol. 309, № 13. P. 1359.
435. Jordan B. et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31, № 10. P. 1306–1319.
436. Farshchian N. et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy // Cancer Chemother. Pharmacol. 2018. Vol. 82, № 5. P. 787–793.
437. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 2014, № 1.
438. Catalisano G. et al. Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation: a narrative review // J. Anesth. Analg. Crit. Care. 2024. Vol. 4, № 1. P. 67.
439. Moore R.A. et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 2019, № 5.
440. Caraceni A. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13, № 2. P. e58–e68.
441. Fallon M., Hanks G., Cherny N. Principles of control of cancer pain // BMJ. 2006. Vol. 332, № 7548. P. 1022–1024.

442. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-Induced Bowel Dysfunction // Drugs. 2003. Vol. 63, № 7. P. 649–671.
443. Соловьева Э.Ю. et al. Клинические рекомендации по применению нейротропных витаминов группы В (В1, В6 и В12) для лечения периферической невропатии: консенсус многопрофильной экспертной группы // Нервные болезни. 2024. Vol. 1. P. 91–98.
444. Viana M.D.M. et al. Alpha-Lipoic Acid as an Antioxidant Strategy for Managing Neuropathic Pain. // Antioxidants (Basel, Switzerland). 2022. Vol. 11, № 12.
445. Finnerup N.B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14, № 2. P. 162–173.
446. Baron R., Mahn F. Topische Therapieformen bei peripheren neuropathischen Schmerzen // Der Schmerz. 2010. Vol. 24, № 4. P. 317–325.
447. Wiffen P.J. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 2020, № 2.
448. Derry S. et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2019.
449. Bockbrader H.N. et al. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49, № 10. P. 661–669.
450. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha_2\delta$-1 calcium channel subunit in neuropathic pain // Pharmacol. Res. Perspect. 2016. Vol. 4, № 2.
451. Zhou M. et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 2017, № 12.
452. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 2015, № 10.
453. Birkinshaw H. et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2023. Vol. 2023, № 5.
454. Gallagher H.C. et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 2017, № 6.
455. Aiyer R., Barkin R.L., Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review // Pain Med. 2016. P. pnw261.
456. Boyle J. et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, № 12. P. 2451–2458.
457. Freo U., Romualdi P., Kress H.G. <p>Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical

studies</p> // J. Pain Res. 2019. Vol. Volume 12. P. 1537–1551.

458. Atkinson T.J. et al. Medication Pain Management in the Elderly: Unique and Underutilized Analgesic Treatment Options // Clin. Ther. 2013. Vol. 35, № 11. P. 1669–1689.
459. Gaskell H. et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 2016, № 7.
460. Duehmke R.M. et al. Tramadol for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 2017, № 6.
461. Cooper T.E. et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 2019, № 5.
462. Nucynta E.R. (tapentadol HCl) [package insert]. http://www.ac cessdata.fda.gov/drugsatfda_ docs/label/2012/200533s001lbl. pdf. Accessed August 14, 2013 [Electronic resource].
463. Karateev A.E. et al. RATIONAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. CLINICAL GUIDELINES // Rheumatol. Sci. Pract. 2018. Vol. 56. P. 1–29.
464. Усманова Д.Д., Хажибакиев Х.Х. Эффективность берлитиона в лечении диабетической энцефалопатии // Доброхотовские чтения. Материалы II междисциплинарной научной конференции, посвященной 85-летию Дагестанского государственного медицинского университета. 2017. P. 159–160.
465. Мохорт Т.В. Когнитивная функция и сахарный диабет: что должен знать клиницист? // Медицинские новости. 2018. Vol. 10, № 289.
466. Zhuravleva M. V. et al. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of a complex metabolic neuroprotector in patients with chronic cerebral ischemia // Antibiot. Chemother. 2022. Vol. 66, № 9–10. P. 39–53.
467. Gatckikh I. V. et al. Dynamics of cognitive disorders in patients with type 2 diabetes mellitus under effect of metabolic therapy // Clin. Med. (Russian Journal). 2016. Vol. 94, № 7. P. 533–539.
468. Шабалина Н.И. Актовегин в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и диабетической полинейропатии // Нервные болезни. 2008. Vol. 4. P. 10–12.
469. Голубев А.Д., Зиньковская Т.М., Барламов П.Н. Влияние нейропротекции на функции центральной, периферической нервной систем и некоторые гемодинамические показатели у больных сахарным диабетом // Пермский медицинский журнал. 2012. Vol. 29, № 3. P. 36–41.
470. Чуйко М.Р., Ефремова Н.М., Скворцова В.И. Эффективность и безопасность применения глицина и лимонтара в комплексной терапии дисциркуляторной

энцефалопатии и энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Vol. 110, № 6. P. 44–48.

471. Ang L. et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials // Curr. Diab. Rep. 2014. Vol. 14, № 9. P. 528.
472. Balducci S. et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy // J. Diabetes Complications. 2006. Vol. 20, № 4. P. 216–223.
473. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes // Brain. 2015. Vol. 138, № 1. P. 43–52.
474. Trukhan D.I., Druk I. V. Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review // Cons. Medicum. 2024. Vol. 26, № 4. P. 269–275.
475. Хасанова Э.Р., Петунина Н.А., Галстян К.О. Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011. Vol. 3. P. 2–7.
476. Ziegler D. et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. // J. Diabetes Investig. 2021. Vol. 12, № 4. P. 464–475.
477. Hsieh R.-Y. et al. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. // Nutrients. 2023. Vol. 15, № 16.
478. Солуянова Т.Н. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии с позиций доказательной медицины // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Vol. 7, № 4. P. 48–53.
479. Аленикова О.А. Features of Clinical Manifestations of Diabetic Polyneuropathies and their Treatment // Рецепт. 2024. Vol. 27, № 3. P. 390–402.
480. Низовцева О.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии // Трудный пациент. 2019. Vol. 17, № 5. P. 15–18.
481. Rachin A.P. et al. Diabetic Polyneuropathy: from Pathogenesis to Therapy and Prevention (to Help the General Practitioner) // Comorbidity Neurol. 2024. Vol. 1, № 3. P. 101–108.
482. Shchepankevich L.A. et al. Painful diabetic polyneuropathy: focus on life quality improvement of patients // Zhurnal Nevrol. i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2019. Vol. 119, № 5. P. 76.
483. Pashkova I.N. et al. Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy in the treatment of diabetic polyneuropathies in patients with type 2 diabetes // Probl. Biol. Med. Pharm. Chem. 2020. Vol. 23, № 10. P. 25–34.
484. Горшков И.П., Волынкина А.П., Золоедов В.И. Опыт применения цитофлавина в

лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической полинейропатией // Проблемы Эндокринологии. 2012. Vol. 58, № 4. P. 14–15.

485. Dan Ziegler. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // Нервно-мышечные болезни. 2012. Vol. 2. P. 7–19.
486. Galstyan G.R. et al. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus // Diabetes Mellit. 2019. Vol. 22, № 4. P. 305–327.
487. Савустьяненко А.В. Применение карбамазепина для лечения нейропатической боли: обзор исследований // Международный неврологический журнал. 2011. Vol. 2. P. 107–115.
488. Турбина Л.Г., Гордеев С.А., Зусьман А.А. Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. 2012. Vol. 3. P. 67–73.
489. Khramilin V.N., Demidova I.Y. Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy in Elderly Patients // Eff. Pharmacother. 2020. Vol. 16, № 12. P. 42–54.
490. Rowbotham M.C. et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. // Pain. 2004. Vol. 110, № 3. P. 697–706.
491. Морозов А.М. et al. Диабетическая дистальная полинейропатия: профилактика, лечение и реабилитация (обзор литературы) // Вестник медицинского института «Реавиз» реабилитация, врач и здоровье. 2022. Vol. 3, № 57. P. 68–77.
492. Mel’nikova O.G. et al. Rezul’taty primeneniya strukturirovannoy programmy obucheniya bol’nykh sakharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii // Diabetes Mellit. 2008. Vol. 11, № 4. P. 71–75.
493. Бадалян А.В. Реабилитация больных // Медицинская токсикология: нац. рук-во / ed. под ред. Лужникова Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. P. 809–817.
494. Бадалян А.В. Реабилитация больных при острых отравлениях. Методические рекомендации № 17 / ed. Е.А. Лужников Ю.С.Г.К.К.И.А.В.Б.М.В.Б.А.Н.Е.В.А.М.А.И.Б.Е.А.Ч.Е.Е.Б.Л.И.С.И.Ю.Б.Н.С.К.М.В. Р.Т.П.П.Т.А.В.А.Ю.С.С.Б.М.Ю.А.К. Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2013.
495. Агибалова Т.В., Нобатова В.Н., Тучина О.Д. и др. Обзор факторов, влияющих на формирование ремиссии у наркологических больных // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Vol. 31, № 1. P. 155–

163.

496. Наркология. Национальное руководство / Н. Н. Иванец и др. 3-е изд., перераб. и доп. . Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. Vol. 848.

497. Демина М.В. Нарушения нозогнозии (синдром отчуждения болезни) при алкоголизме и героиновой наркомании (клиника, систематика, подходы к коррекции) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.45 / Демина Мария Владимировна; [Место защиты: ФГУ “Национальный научный центр наркологии”]. — Москва, 2005. — 232 с.

498. Клименко Т.В., Фадеева Е.В. Типовая программа медицинской реабилитации лиц с наркологическими расстройствами: Программа. Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2024. Vol. 80.

499. Iravani S. et al. Effectiveness of Acupuncture Treatment on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Pilot, Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial // Pain Res. Manag. 2020. Vol. 2020. P. 1–11.

500. Sen S., Sen S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review. // Med. Gas Res. 2021. Vol. 11, № 1. P. 30–33.

501. Ortega M.A. et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities // Medicina (B. Aires). 2021. Vol. 57, № 9. P. 864.

502. Schottlender N., Gottfried I., Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. // Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 12.

503. De Wolde S.D. et al. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis // Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 8. P. 1210.

504. Fischer I., Barak B. Molecular and Therapeutic Aspects of Hyperbaric Oxygen Therapy in Neurological Conditions. // Biomolecules. 2020. Vol. 10, № 9.

505. Sutherland A.M. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? // Pain Pract. 2016. Vol. 16, № 5. P. 620–628.

506. Zhou Y.-Y. et al. Advances in the treatment of neuropathic pain with hyperbaric oxygen // Undersea Hyperb. Med. 2021. Vol. 48, № 1. P. 13–23.

507. Cha J. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy for Management of Complex Regional Pain Syndrome // Clin. J. Pain. 2025. Vol. 41, № 4.

508. Gottfried I., Schottlender N., Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment—From Mechanisms to Cognitive Improvement // Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 10. P. 1520.

509. Ahmadi F., Khalatbary A.R. A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen

therapy. // Med. Gas Res. 2021. Vol. 11, № 2. P. 72–82.

510. Barata P. et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Neuroregeneration and Neuroprotection: A Review. // Cureus. 2024. Vol. 16, № 6. P. e62067.
511. Bin-Alamer O. et al. Hyperbaric oxygen therapy as a neuromodulatory technique: a review of the recent evidence. // Front. Neurol. 2024. Vol. 15. P. 1450134.
512. Levy R.L., Miller N.R. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced optic neuropathy. // Ann. Acad. Med. Singapore. 2006. Vol. 35, № 3. P. 151–157.
513. Luo D. et al. Hyperbaric oxygen therapy to improve cognitive dysfunction and encephalatrophy induced by N2O for recreational use: a case report. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2018. Vol. 14. P. 1963–1967.
514. Wang S.-H. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Alleviates Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy Involving Suppressing TLR4-MyD88-NF-κB Signaling Pathway // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, № 6. P. 5379.
515. Bates M.E., Buckman J.F., Nguyen T.T. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. // Neuropsychol. Rev. 2013. Vol. 23, № 1. P. 27–47.
516. Сиволап Ю.П. Алкогольные расстройства: мишени и средства терапии // Наркология. 2014. Vol. 3, № 147. P. 34–38.
517. van Hout M.S.E. et al. Psychological Treatment of Patients with Chronic Toxic Encephalopathy: Lessons from Studies of Chronic Fatigue and Whiplash // Psychother. Psychosom. 2003. Vol. 72, № 5. P. 235–244.
518. Otis J.D. Managing Chronic Pain: Therapist Guide. Oxford University Press, 2007.
519. Schaper N.C. et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). 2023.
520. Sicco A. Bus I.C.. S. et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update) // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2023.
521. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2014. Vol. 14, № 8. P. 473.
522. Dyck P.J. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27, № 7. P. 620–628.
523. Crawford F. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS) // Health Technol. Assess. (Rockv). 2015. Vol. 19, № 57. P. 1–210.

524. Dimitrova A., Murchison C., Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Altern. Complement. Med. 2017. Vol. 23, № 3. P. 164–179.
525. Калинин А.П., Рудакова И.Г., Котов С.В. Диабетическая нейропатия // Альманах клинической медицины. 2001. Vol. 4. P. 95–107.
526. Hoerder S. et al. Acupuncture in diabetic peripheral neuropathy-neurological outcomes of the randomized acupuncture in diabetic peripheral neuropathy trial // World J. Diabetes. 2023. Vol. 14, № 12. P. 1813–1823.
527. Abuaisha B.., Costanzi J.., Boulton A.J.. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study // Diabetes Res. Clin. Pract. 1998. Vol. 39, № 2. P. 115–121.
528. Fan B. et al. Research trends of acupuncture therapy for painful peripheral nervous system diseases from 2004 to 2023: a bibliometric and meta-analysis // Front. Neurol. 2025. Vol. 16.
529. Ahn A.C. et al. Two Styles of Acupuncture for Treating Painful Diabetic Neuropathy – a Pilot Randomised Control Trial // Acupunct. Med. 2007. Vol. 25, № 1–2. P. 11–17.
530. Tong Y., Guo H., Han B. Fifteen-day Acupuncture Treatment Relieves Diabetic Peripheral Neuropathy // J. Acupunct. Meridian Stud. 2010. Vol. 3, № 2. P. 95–103.
531. Yeh B.-Y. et al. Acupuncture helps to regain the consciousness of a COVID-19 patient complicated with hypoxic-ischemic encephalopathy: a case report. // Neurol. Sci. 2021. Vol. 42, № 2. P. 475–478.
532. Su H.-H., Cui H.-S., Su H.-L. [Effect of Acupuncture at Thirteen Evil Acupoints on Liver Function, and the Contents of Blood Ammonia and β-endorphin in Patients with Hepatic Encephalopathy]. // Zhen ci yan jiu = Acupunct. Res. 2017. Vol. 42, № 4. P. 342–345.
533. Yu B. et al. Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: An overview of systematic reviews // J. Clin. Pharm. Ther. 2021. Vol. 46, № 3. P. 585–598.
534. Tseng P.-T. et al. The comparative evidence of efficacy of non-invasive brain and nerve stimulation in diabetic neuropathy: a systematic review and network meta-analysis // J. Neuroeng. Rehabil. 2025. Vol. 22, № 1. P. 88.
535. Jin D. et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials // Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. Vol. 89, № 1. P. 10–15.
536. Sánchez-Rodríguez E.C., López V.J. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). // Front. Neurol. 2024. Vol. 15. P. 1389703.

537. Weng J. et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for diabetes peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. // Medicine (Baltimore). 2024. Vol. 103, № 36. P. e39699.
538. Jiang F. et al. Quality of evidence supporting the role of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. // Int. Wound J. 2024. Vol. 21, № 4. P. e14530.
539. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. // Ont. Health Technol. Assess. Ser. 2017. Vol. 17, № 5. P. 1–142.
540. Sharma R. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 2189.
541. MOREIRA DA CRUZ D.L., OLIVEIRA-PINTO J., MANSILHA A. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials on limb amputation and ulcer healing // Int. Angiol. 2022. Vol. 41, № 1.
542. Elraiyah T. et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. // J. Vasc. Surg. 2016. Vol. 63, № 2 Suppl. P. 46S-58S.e1-2.
543. Brouwer R.J. et al. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. // J. Vasc. Surg. 2020. Vol. 71, № 2. P. 682-692.e1.
544. Oyebode O.A., Jere S.W., Houreld N.N. Current Therapeutic Modalities for the Management of Chronic Diabetic Wounds of the Foot. // J. Diabetes Res. 2023. Vol. 2023. P. 1359537.
545. Huang E.T. et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. // Undersea Hyperb. Med. 2015. Vol. 42, № 3. P. 205–247.
546. Everett E., Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018. Vol. 1411, № 1. P. 153–165.
547. Damineni U. et al. Clinical Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. // Cureus. 2025. Vol. 17, № 2. P. e78655.
548. Canha F., Soares R. The use of innovative targeted angiogenic therapies for ischemic diabetic foot ulcer repair: From nanomedicine and microRNAs toward hyperbaric oxygen therapy. // Porto Biomed. J. 2023. Vol. 8, № 1. P. e187.
549. Zhang Z. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated

systematic review and meta-analysis // Asian J. Surg. 2022. Vol. 45, № 1. P. 68–78.

550. Higgins D.M. et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy compared with diabetes education for diabetic peripheral neuropathic pain // J. Health Psychol. 2022. Vol. 27, № 3. P. 649–662.
551. Психиатрия и наркология: учеб.-метод. пособие / ed. Шилова О.В. Х.С.О.. Х.Н.В. Гомель: ГомГМУ, 2015. Vol. 88.
552. Всемирная организация здравоохранения. Тест RUS-AUDIT для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя [Electronic resource] // https://gkbyudina.ru/storage/uploads/docs/RUS-AUDIT.pdf?ysclid=lw1qhanswg599205969 . 2021.
553. Berman A.H., Bergman H., Palmstierna T. DUDIT (The Drug Use Disorders Identification Test) Manual Version 1.0. Stockholm: Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience; 2003. 12 p. [Electronic resource].
554. Wijdicks E.F.M. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score // Ann. Neurol. 2005. Vol. 58, № 4. P. 585–593.
555. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12, № 3. P. 189–198.
556. Khramilin V.N. et al. Diagnosis of diabetic polyneuropathy in primary care // Russ. J. Pain. 2021. Vol. 19, № 2. P. 47.
557. Мисникова И.В. Ведение пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими осложнениями: диабетической нейропатией и цереброваскулярной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2018. Vol. 4, № 30. P. 24–33.
558. Yoshimura M., Furue H. In vivo electrophysiological analysis of mechanisms of monoaminergic pain inhibitory systems // Pain. 2017. Vol. 158, № 1. P. S85–S91.
559. Neufeld M. et al. Validation of a screening test for alcohol use, the Russian Federation // Bull. World Health Organ. 2021. Vol. 99, № 7. P. 496–505.
560. Dutra L.M.A. et al. Is it possible to substitute the monofilament test for the Ipswich Touch Test in screening for peripheral diabetic neuropathy? // Diabetol. Metab. Syndr. 2020. Vol. 12, № 1. P. 27.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Антонова Анна Михайловна, кандидат медицинских наук, сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ СП им. Н.И. Джанелидзе, врач-рентгенолог ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Артемова Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения диабетическая стопа ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Белкин Андрей Августович, д.м.н., профессор кафедр анестезиологии-реаниматологии, физической реабилитационной медицины и нервных болезней ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», директор Клинического института мозга, главный внештатный специалист МЗ РФ по реабилитации в Уральском федеральном округе.

Гехт Алла Борисовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов.

Губский Илья Леонидович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Гусев Евгений Иванович, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, председатель Всероссийского общества неврологов.

Дедов Иван Иванович - Президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Герой Труда РФ, Член Президиума РАН, академик, доктор медицинских наук, профессор, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист эндокринолог МЗ РФ.

Завалий Леся Богдановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Председатель диссертационного совета при РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, Председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», генеральный секретарь Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов.

Иотова Яна Юрьевна – врач-невролог центра радиохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Калантарова Марина Витальевна, медицинский психолог ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», старший преподаватель ФГБОУ ВО «Московского государственного психолого-педагогического университета».

Клименко Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, член Российского общества психиатров.

Ковалева Элла Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры общей психологии ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет».

Коваленко Ксения Ивановна, преподаватель учебно-клинического отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Коригова Хеди Валерьевна, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК, младший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Кутровская Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России.

Левина Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, врач отделения гипербарической оксигенации ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Литвиненко Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный невролог Министерства обороны Российской Федерации, вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

Литвинцев Богдан Сергеевич, доктор медицинских наук, главный врач ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Лодягин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; главный внештатный специалист токсиколог Минздрава РФ.

Лобачева Анна Станиславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической наркологии Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, член Российского общества психиатров.

Мажлумова Наида Гарибовна, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Марская Наталия Андреевна, научный сотрудник отдела сосудистых заболеваний нервной системы ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, и. о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Мокрышева Наталья Георгиевна - Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, врач

высшей квалификационной категории, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины.

Николаева Анна Юрьевна, врач-невролог ГБУЗ «Городская поликлиника 134 ДЗМ».

Петриков Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Поцхверия Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Рамазанов Ганипа Рамазанович, кандидат медицинских наук, заместитель директора – руководитель регионального сосудистого центра, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Рахманина Анастасия Алексеевна, научный сотрудник, старший медицинский психолог отделения медицинской психологии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Рогаль Екатерина Юрьевна кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Рычкова Ольга Валентиновна доктор психологических наук, профессор кафедры клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет».

Самарцев Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, врач-невролог, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Сахаров Анатолий Васильевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-методической работе Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе, член Российского общества психиатров.

Симонова Анастасия Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», главный

внештатный специалист-токсиколог ДЗМ, и.о. зав. кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Синкин Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-невролог, врач функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор, и.о. заведующего кафедрой медицинских нейротехнологий ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Селиверстова Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, врач функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Суходолова Галина Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Трофимова Татьяна Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник ИМЧ РАН, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры рентгенологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова».

Фадеева Евгения Владимировна, кандидат психологических наук, заведующая отделом организации профилактической помощи в наркологии Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Холмогорова Алла Борисовна, доктор психологических наук, профессор, декан факультета «Консультативная и клиническая психология» ФГБОУ ВО «Московского государственного психолого-педагогического университета», ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Цукарзи Эдуард Эдуардович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, член Российского общества психиатров.

Цыган Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней, нештатный главный невролог ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н., главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Шевченко Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК - врач-невролог, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Шпорт Светлана Вячеславовна, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист психиатр Минздрава России, главный внештатный специалист психиатр-нарколог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, член Российского общества психиатров.

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-невролог;
2. врач-токсиколог;
3. врач-эндокринолог;
4. врач функциональной диагностики;
5. врач-рентгенолог;
6. врач-офтальмолог;
7. врач по медицинской реабилитации;
8. врач скорой помощи;
9. врач-анестезиолог-реаниматолог;
10. врач общей практики (семейный врач);
11. врач-терапевт;
12. врач-терапевт участковый;
13. врач приемного отделения;
14. врач-психиатр;
15. врач-психиатр-нарколог;
16. медицинский психолог;

17. врач-клинический фармаколог

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка

A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021) (https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/100)

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 28 мая 2025 г. № 82382);(http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045); вступает в силу с 01.09.2025;

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы

клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10) (https://mkb-10.com/);

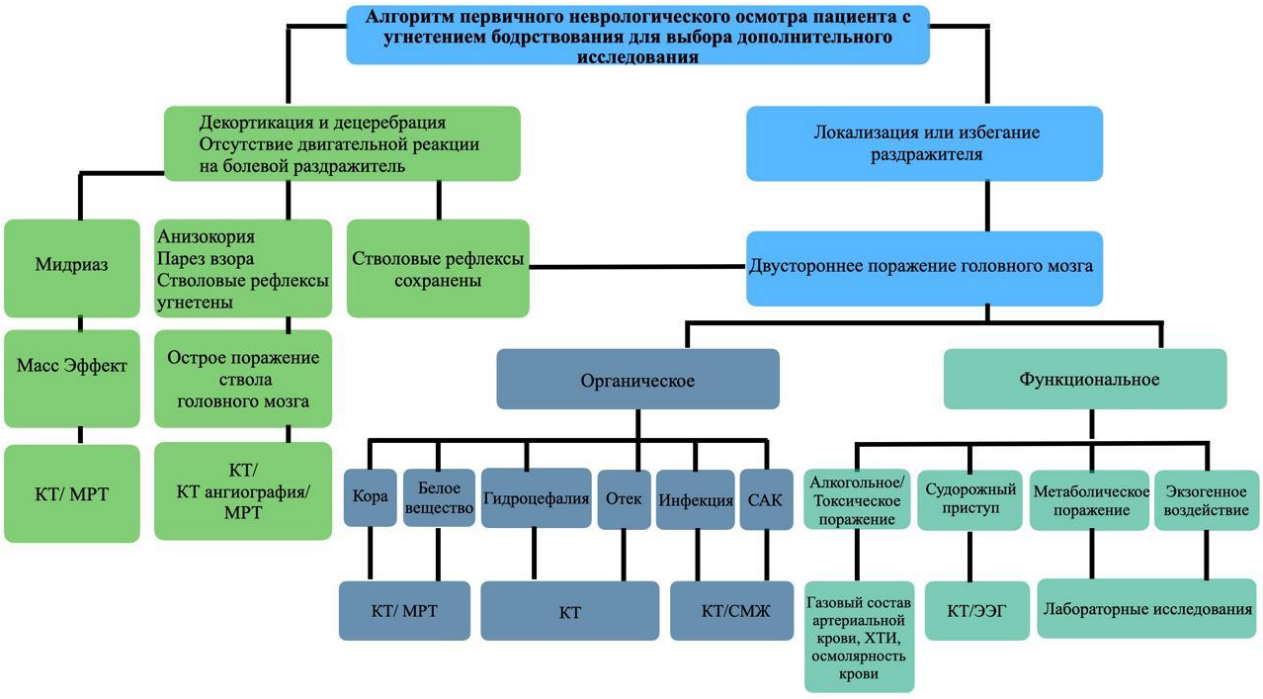
5. Государственный реестр лекарственных средств (http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx);

6. Приказ Минздрава России № 804н от 13 октября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 7 ноября 2017, регистрационный № 48808 (ред. 24.03.2020)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1

Алгоритм обследования неврологом пациента в коме в отделении интенсивной терапии [230]:



Приложение Б2

Диагностический алгоритм действий врача при подозрении на токсико-метаболическую энцефалопатию [8]

Приложение Б3

Алгоритм оказания медицинской помощи пациенту с энцефалопатией Вернике [2]:

1. Оценка состояния и решение вопроса о необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.
2. Интубация трахеи, начало искусственной вентиляции лёгких при снижении уровня бодрствования и/или наличия дыхательной недостаточности.
3. Внутривенное введение #тиамина** в дозе 1000 мг/сутки.
4. Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Приложение Б4

Алгоритм мотивирования пациента (или пациентов) с признаками наркологических расстройств к обращению за специализированной (наркологической) медицинской помощью [552,553]:

В отношении пациентов с признаками наркологических расстройств необходимой рекомендацией является направление пациента к врачу-психиатру-наркологу. В силу объективных и субъективных причин пациент и/или его родственники могут не осознавать в полной мере необходимость обращения за специализированной (наркологической) помощью. В связи с этим требуется дополнительно мотивировать пациента и/или его родственников обратиться за профилактической, консультативной или диагностической помощью к врачу-психиатру-наркологу.

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» урегулирован приказом МЗ РФ от 30.12.2015 №1034н. Согласно данному приказу медицинская помощь включает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению и медицинской реабилитации лиц с наркологическими расстройствами.

При этом, несмотря на определяемые проблемы физического и психического здоровья, связанные со употреблением ПАВ, все лица с наркологическими расстройствами имеют низкий уровень мотивации к обращению за специализированной наркологической помощью. Мотивационные вмешательства увеличивают вероятность обращения лиц с наркологическими расстройствами за специализированной наркологической помощью.

Для мотивационной терапии используются следующие методы и технологии: скрининг, профилактическое консультирование и мотивационное интервью (Рисунок 1).

При проведении мотивационного интервью пациенты могут проявлять ряд защитных психологических механизмов и психопатологических феноменов (амбивалентность, сопротивление, анозогнозию).

Расширенные мотивационные консультации входят в функциональные обязанности специалистов, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилям «психиатрия» и «психиатрия-наркология».

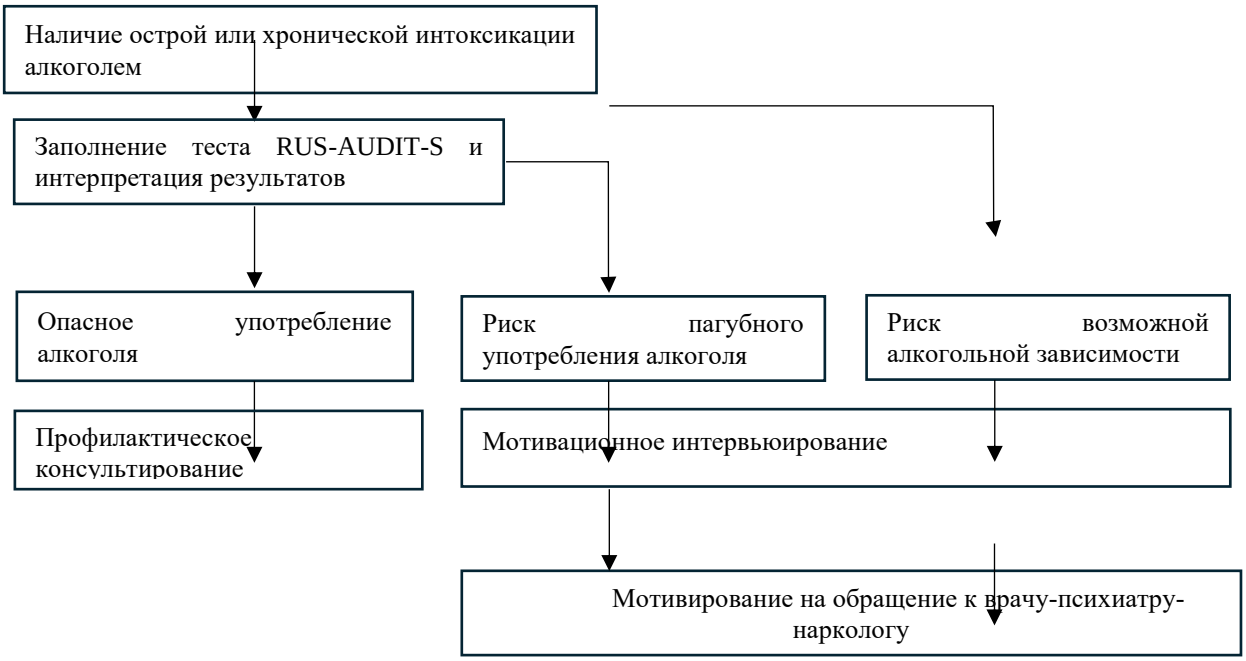


Рисунок 1. Алгоритм выявления лиц с факторами риска наркологических расстройств (на примере злоупотребления алкоголем) и их мотивирования к обращению за специализированной (наркологической) помощью.

Ниже приведены рекомендации по действиям врача (или медицинского психолога) при работе с пациентами с факторами риска наркологических расстройств:

(1) При выявлении острой или хронической интоксикации алкоголем или другими ПАВ врачу (или медицинскому психологу) рекомендуется провести скрининговую диагностику для выявления факторов риска наркологических расстройств.

(2) Для выявления лиц с факторами риска наркологических расстройств, связанных с употреблением алкоголя, рекомендуется использовать тест RUS-AUDIT (Приложение Г8).

(3) Для выявления лиц с факторами риска наркологических расстройств, связанных с употреблением наркотических средств и психотропных веществ, рекомендуется использовать тест DUDIT (Приложение Г9).

~~(4)~~ В зависимости от выявленного уровня риска пациенту могут быть рекомендованы различные вмешательства (рисунок 1).

Овладение врачом навыками мотивационного интервью увеличивает вероятность обращения пациентов с факторами рисков наркологических расстройств за специализированной наркологической помощью.

Приложение В. Информация для пациента

Приложение В1. Информация для пациента с алкогольной энцефалопатией и/или алкогольной полиневропатией

Как проявляется алкогольная зависимость? Какие признаки есть у Вас?

Алкогольная зависимость (АЗ) характеризуется нарушением способности человека прекратить или контролировать прием спиртного, несмотря на связанные с этим негативные последствия, которые касаются состояния здоровья, социальной жизни, профессиональной деятельности.

У врачей-психиатров-наркологов есть четкие критерии, на основании которых они устанавливают диагноз АЗ. АЗ имеет разные стадии и ее проявления могут быть разной степени выраженности. Самостоятельно ставить себе диагноз не рекомендуется, но предлагается самостоятельно выявить симптомы, которые могут свидетельствовать о наличии у Вас АЗ. Утяжеление последствий АЗ находит отражение в увеличении количества положительных ответов на утверждения, которые представлены в списке ниже.

Найдите свободное время и спокойное место, и находясь в трезвом состоянии, внимательно проанализируйте свою ситуацию и ответьте, наблюдались ли у Вас **за последний год** следующие проявления:

1. Бывали случаи, когда Вы выпивали точно больше и/или длительнее, чем намеревались до начала употребления спиртного.

2. Вы неоднократно хотели сократить объемы спиртного или частоту приема спиртного, или пытались совсем прекратить выпивать, но не смогли.

3. После употребления алкоголя Вы плохо себя чувствовали, тратили силы на то, чтобы скорее улучшить свое состояние, предпринимали для этого специальные действия (вызывали врача на дом или самостоятельно принимали какие-либо медикаменты).

4. Иногда Вам так хотелось выпить, что вы не могли думать ни о чем другом, оставляли ради выпивки любые другие занятия, или Вам приходилось отказаться или сократить время, выделяемое занятиям, которые Вы считали важными, интересными или приятными, чтобы выпить, или из-за употребления спиртного Вам стало трудно работать (или учиться, если Вы не работаете, а учитесь).

5. Употребление алкоголя или плохое самочувствие, вызванное употреблением алкоголя, часто мешало Вам заботиться о своем доме и порядке в нем.

6. За последний год Вы попадали в ситуации, когда в состоянии опьянения подвергали себя или других людей повышенном риску (например: водили машину / плавали в открытых водоемах / совершали прогулки по опасной местности / вступали в небезопасный сексуальный контакт).

7. Вы много времени проводили за выпивкой (не имеет значения, в компании или в одиночестве) и продолжали выпивать даже несмотря на то, что это создавало проблемы в отношениях с близкими людьми или близкими друзьями (члены Вашей семьи не удовлетворены Вашим участием в их жизни).

8. Вы продолжали принимать спиртное, даже если чувствовали, что это негативно влияет на Ваше настроение: провоцирует тревогу, подавленность или депрессию.

9. У Вас отмечались провалы в памяти на фоне опьянения.

10. Вы продолжали прием спиртного несмотря на то, что врачи видели в этом причину ухудшения Вашего физического здоровья, и настойчиво рекомендовали Вам сохранять трезвость.

11. Если сравнивать нынешнее употребление спиртного с употреблением спиртного Вами несколько лет назад, то очевидно, что Вам сейчас необходимо выпить гораздо больше, чем раньше, чтобы достичь желаемого состояния опьянения или обычное для Вас количество спиртных напитков уже не дает того эффекта, как раньше.

12. Вы обнаружили, что в период, когда заканчивается действие спиртного, принятого накануне, Ваше состояние заметно ухудшается, появляются проблемы со сном,

дрожь в теле, беспокойство, тошнота, потливость, учащенное сердцебиение, резкое снижение настроения с раздражительностью, недовольством, общее недомогание или приступы боли.

Если при добросовестной и честной оценке Вы признали наличие у себя каких-либо из перечисленных выше утверждений, употребление Вами алкоголя считается проблемным и требует обращения за медицинской помощью. Если же число положительных ответов шесть и более, то с высокой долей вероятности Вы имеете тяжелую форму АЗ.

Самостоятельное установление тех или иных симптомов – это сигнал для перемен в образе жизни и основание для обращения за консультацией к специалисту. **Лечением алкогольной зависимости занимается врач психиатр-нарколог.** Чем большее число симптомов Вы у себя обнаружили, тем более срочной для Вас является данная **консультация**. Только **врач психиатр-нарколог** сможет точно и объективно оценить наличие АЗ и степень тяжести ее проявлений и совместно с Вами выработать наилучший план действий.

Приложение В2. Памятка для пациента с энцефалопатией Вернике, родственников пациента и ухаживающих лиц

Энцефалопатия Вернике – тяжелое жизнеугрожающее заболевание, вызванное недостатком витамина В1.

Самой частой причиной энцефалопатии Вернике является хроническое злоупотребление алкоголем. Помимо синдрома зависимости от алкоголя причиной дефицита витамина В1 и, как следствие, энцефалопатии Вернике могут быть злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, бариатрические операции, заболевания печени, поджелудочной железы, неукротимая рвота, алиментарная недостаточность, заболевания щитовидной железы, хронический гемодиализ, синдромы иммунодефицита и др.

Благоприятный исход энцефалопатии Вернике зависит от ранней диагностики и своевременного начала терапии. При отсутствии лечения энцефалопатия Вернике может приводить к грубым когнитивным нарушениям, тяжелой инвалидизации и смертельному исходу.

Приложение В3. Памятка для пациента с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией: уход за ногами

1. Ежедневно необходимо внимательно осматривать свои стопы, особенно подошвенную поверхность, область пяток и межпальцевые промежутки. Пожилые люди и пациенты с избыточным весом могут испытывать при этом немалые затруднения. Им

можно порекомендовать использовать при осмотре зеркало, установленное на полу, или попросить сделать это родственников. Помощь родственников особенно важна для лиц с нарушением зрения. Ежедневный осмотр позволяет своевременно обнаружить ранки, трещины, потертости.

2. Необходимо ежедневно мыть ноги. После мытья высушить кожу осторожными промокательными движениями, особенно в межпальцевых промежутках. Повышенная влажность в этих областях способствует развитию опрелостей и грибковых заболеваний. По этой же причине, используя увлажняющий крем при избыточной сухости кожи, не следует наносить его между пальцами.

3. Обрабатывать ногти следует регулярно (1 раз в 2 недели) с помощью педикюрной пилки. Это позволит не только избежать травматизации, но и сформировать правильный горизонтальный край ногтя, оставляя нетронутыми его уголки.

4. Наиболее подходящим средством для удаления мозолей и участков избыточного ороговения (утолщения и сухости) кожи является пемза. Лучше купить в аптеке специальную пемзу для ухода за ногами. Пользоваться ею нужно до мытья ног (обрабатывать сухую, нераспаренную кожу) и не стремиться привести в полный порядок все проблемные участки за один прием. Просто нужно это делать регулярно.

5. Если ноги мерзнут, согревать их надо теплыми носками соответствующего размера и без тугих резинок. Необходимо следить, чтобы носки в обуви не сбивались.

6. Нужно принять за правило проверять внутреннюю поверхность обуви рукой перед тем, как ее надеть: не попали ли внутрь какие-либо посторонние предметы, не завернулась ли стелька, не проступают ли острые гвоздики. Еще раз напомним, что это необходимо из-за того, что чувствительность стоп может быть снижена.

7. Ваши ноги надежно защищены, если вы носите правильно подобранную обувь. Советы по выбору необходимой для каждого конкретного пациента обуви можно получить в кабинете «Диабетическая стопа».

8. После гигиены стопы, протереть кожу на сухо, особенно в межпальцевых промежутках. Использовать крема с высоким содержанием мочевины. Крем в межпальцевые промежутки не наносить.

9. При появлении ссадин, раневых дефектов использование водных антисептиков. Обращение в кабинет «Диабетической стопы» или к хирургу по месту жительства.

ЭТОГО ДЕЛАТЬ НЕЛЬЗЯ!

1. Нельзя пользоваться при уходе за ногами никакими острыми предметами: ножницами, мозольными ножами, бритвенными лезвиями. Использование таких предметов

- одна из самых частых причин возникновения травм, особенно в условиях сниженной чувствительности и плохого зрения! При отсутствии этих «факторов риска» пользование ножницами возможно, но не следует срезать ногти слишком коротко и глубоко выстригать уголки. Это может привести к образованию так называемого вросшего ногтя - причины болезненных ощущений, воспалительных процессов и длительного лечения, вплоть до хирургического вмешательства. Врастанию ногтя способствует ношение узкой обуви.

2. Если ноги мерзнут, нельзя согревать их с помощью грелок (в том числе электрических), батарей парового отопления, электронагревательных приборов. Температурная чувствительность при диабете часто бывает снижена, поэтому можно легко получить и вовремя не заметить ожог.

3. По этой же причине нельзя принимать горячие ножные ванны. Температура воды не должна быть выше 37 °С (ее лучше измерить с помощью водного термометра, как для купания детей). Ножные ванны не должны быть длительными – это делает кожу рыхлой и более травмируемой.

4. Не рекомендуется ходить без обуви (даже дома), так как при этом высока опасность травматизации с одновременным проникновением инфекции в область повреждения. На пляже и при купании нужно надевать купальные тапочки. Также следует оберегать ноги от солнечных ожогов. Недопустимо ношение обуви на босую ногу из-за большой вероятности образования потертостей.

5. Необходимо отказаться от неудобной (узкой, натирающей, давящей) обуви и не носить туфли на высоком (более 5 см) каблуке. Высокий каблук способствует образованию зон повышенного давления на подошвенной поверхности. Нужна осторожность по отношению к новой обуви: надевать ее в первый раз не более чем на час, а также ни в коем случае не применять никаких методов разнашивания, например, надевания на мокрый носок. Дополнительный риск создает обувь, которая открывает, а значит, не защищает пальцы и пятку. Сандалии или босоножки с ремешком, проходящим между пальцами, могут травмировать нежную кожу в этой области.

6. Если на ногах есть мозоли, нельзя пытаться избавиться от них с помощью мозольных жидкостей, мазей или пластырей, так как все они содержат вещества, разъедающие кожу. Мозоли, как правило, образуются в результате ношения плохо подобранной или некачественной обуви, давящей на стопу в определенных местах.

7. Следует обращать внимание на резинки носков. Если они слишком тугие и оставляют вдавления на коже голеней, это затрудняет кровообращение.

Приложение В4. Памятка для пациента с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией: рекомендации по обуви

носить ортопедическую обувь нужно постоянно, желательно иметь несколько пар для дома и улицы;

нельзя ортопедические стельки из ортопедической обуви перекладывать в обычную (кроссовки, тапочки);

несколько раз в год (обычно 1-2) важно менять в обуви стельки;

обувь должна быть в целостности, без существенного износа подошвы, нужно осматривать ее на наличие загибов стелек, попадания посторонних предметов и т.д.

Рекомендации по дозированию двигательной активности после заживления диабетической язвы стопы, реконструкции стопы или частичной ампутации стопы.

График начала ношения новой ортопедической обуви

1 день – 30 мин

2 день – 1 час

3 день – 1,5 часа

4 день – 2 часа

5 день – 3 часа

• После каждой попытки ношения новой обуви немедленно снимайте обувь и носки, проводите осмотр стопы. Осмотрите пальцы ног, верхнюю и нижнюю часть стопы и поищите любые покрасневшие участки или потертости.

• Если нет покраснения или потертостей, на следующий день увеличьте время ношения.

• Если есть покраснение, но оно проходит через 15 минут или меньше, на следующий день увеличьте время ношения.

• Если покраснение длится более 15 минут, не увеличивайте время ношения и проконсультируйтесь с врачом-травматологом-ортопедом (специалистом по ортопедическим изделиям), поскольку может потребоваться корректировка конструкции обуви и/или стелек.

• Любые изменения кожных покровов стоп в этот период требуют наблюдения. Обсудите со своим ортопедом (специалистом по ортопедическим изделиям) частоту контрольных осмотров для регулярной оценки износа, эффективности разгрузки и отсутствия повреждений, связанных с возвратом к ношению обуви.

Составление графика возврата к привычному уровню физической активности не следует начинать, пока время ношения новой ортопедической обуви не достигнет до восьми часов в день.

1 неделя – 1000 шагов/ день

2 неделя – 2000 шагов/ день

3 неделя – 3000 шагов/ день

4 неделя – 4000 шагов/ день

5 неделя – 5000 шагов/день

• Используйте фитнес-трекер или смартфон, чтобы отслеживать ежедневное количество шагов.

• Если вы постоянно используете одно и то же устройство для отслеживания, данные будет более точными.

• Если в любое время при ежедневном осмотре стоп вы видите продолжительное покраснение кожных покровов (более 15 минут), оставайтесь в пределах того же ежедневного количества шагов (или немного уменьшите его), пока покраснение не исчезнет. В таком случае может потребоваться визит к врачу-травматологу-ортопеду (специалисту по ортопедическим изделиям) для модификации ваших стелек и/или обуви.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) Score)

Название на русском языке: Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов для оценки уровня сознания у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Оригинальное название: Full Outline of UnResponsiveness Score (FOUR)

Источник: [232,554]

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: для оценки уровня сознания у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Содержание:

Подшкала «Реакция глаз (E)»
Подшкала «Двигательная реакция (M)»

Балл	Критерий
4	Произвольное открывание глаз, пациент следит за объектом или моргает по просьбе
3	Глаза пациента открыты, но за объектом не следит
2	Глаза пациента закрыты, но открываются в ответ на громкий голос
1	Глаза пациента закрыты, но открываются в ответ на болевой стимул
0	Глаза пациента остаются закрытыми, несмотря на болевой стимул

Балл	Критерий
4	По просьбе врача пациент показывает большой палец, сжимает пальцы в кулак или показывает два поднятых пальца в виде буквы V
3	Локализует боль
2	Сгибательная реакция на боль
1	Разгибательная реакция на боль
0	Отсутствует реакция на боль или генерализованный миоклонический эпилептический статус

Подшкала «Стволовые рефлексы (B)»

Балл	Критерий
4	Сохранены зрачковый и корнеальный рефлексы
3	Один зрачок расширен и не реагирует на свет
2	Отсутствует зрачковый либо корнеальный рефлекс
1	Отсутствуют и зрачковый, и корнеальный рефлексы
0	Отсутствуют зрачковый, корнеальный и кашлевой рефлексы

Подшкала «Дыхание (R)»

Балл	Критерий
4	Регулярное, пациент не интубирован
3	Чейна – Стокса, пациент не интубирован
2	Нерегулярное, пациент не интубирован
1	Частота дыхательных движений выше задаваемой аппаратом ИВЛ
0	Частота дыхательных движений совпадает с задаваемой аппаратом ИВЛ либо регистрируется апноэ

Ключ (интерпретация) и пояснения:

Реакция глаз (E). Оцените лучший результат после выполнения не менее трех попыток добиться наилучшего уровня бодрствования. Оценка E4 означает наличие не менее трех произвольных движений. Если глаза пациента закрыты, следует открыть их и оценить слежение за пальцем или другим объектом. При наличии отека века или травмы лица для оценки слежения достаточно выявить его при открывании одного глаза. Если слежение по горизонтали отсутствует, необходимо проверить слежение по вертикали. В качестве альтернативы достаточно дважды зарегистрировать моргание по команде. Это позволит установить наличие синдрома запертого человека, при котором пациенты находятся в сознании. Оценка E3 означает отсутствие произвольного слежения. Оценка E2 означает способность пациента открывать глаз на громкий голос. Оценка E1 означает открывание глаз в ответ на болевой стимул. Оценка E0 означает, что глаза пациента остаются закрытыми, несмотря на болевой стимул.

Двигательная реакция (M). Оцените в баллах наилучшую реакцию со стороны рук. Оценка M4 означает, что пациент может выполнить любой рукой хотя бы одно движение из трех (поднять большой палец, сжать пальцы в кулак или показать два поднятых пальца в виде буквы V – «знак мира»). Оценка M3 означает, что пациент дотронулся до руки врача в ответ на болевой стимул в области височно-нижнечелюстного сустава или точки выхода надглазничного нерва (локализация боли). Оценка M2 означает присутствие любого сгибательного движения рук в ответ на боль. Оценка M1 означает разгибательную реакцию на боль. Оценка M0 означает отсутствие реакции на боль или генерализованный миоклонический эпилептический статус.

Стволовые рефлексы (B). Оцените в баллах наилучшую реакцию. Проверьте зрачковый и корнеальный рефлексы. Корнеальный рефлекс желательно проверять, нанеся на роговицу 2–3 капли стерильного физиологического раствора натрия

хлорида**, с расстояния 10–15 мм (это позволяет свести к минимуму травмирование роговицы при повторном тестировании). Также можно использовать стерильные ватные тампоны. Кашлевой рефлекс оценивается при санации трахеи. Его следует проверять только при отсутствии обоих указанных выше рефлексов. Оценка B4 означает сохранность зрачкового и корнеального рефлексов. Оценка B3 означает, что один зрачок расширен и не реагирует на свет. Оценка B2 означает отсутствие либо зрачкового, либо корнеального рефлекса. Оценка B1 означает отсутствие обоих рефлексов. Оценка B0 означает отсутствие зрачкового, корнеального и кашлевого рефлексов (последний проверяется с помощью санации трахеи).

Дыхание (R). Оцените паттерн спонтанного дыхания у неинтубированного пациента. Оценка R4 означает регулярное дыхание. Оценка R3 означает дыхание Чейна – Стокса. Оценка R2 означает нерегулярное дыхание. У пациентов, которым проводится ИВЛ, оцените график давления в дыхательных путях при спонтанных дыханиях пациента или срабатывание триггера в ответ на попытку вдоха (оценка R1). Для определения спонтанных дыхательных движений у пациента с ИВЛ необходимо оценивать паттерн дыхания, отображаемый на мониторе аппарата ИВЛ. Во время оценки не следует изменять параметры режима ИВЛ, однако оценку рекомендуется проводить при нормальном уровне $PaCO_2$. Оценка R0 означает, что частота дыхательных движений пациента совпадает с задаваемой аппаратом, и может потребоваться проведение стандартного апноэтического теста.

Приложение Г2. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale)

Название на русском языке: Шкала комы Глазго для оценки уровня сознания у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Оригинальное название: The Glasgow Coma Scale (GCS)

Источник: https://www.glasgowcomascale.org

Тип: шкала оценки

Назначение: Предназначена для оценки степени нарушения сознания и комы. Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз (E), а также речевые (V) и двигательные (M) реакции.

Содержание:

Подшкала «Открывание глаз (E)».

Критерий	Ответ на стимул	Баллы
Произвольное	Стимула не требуется	4
В ответ на обычный или громкий голос	На звук	3
В ответ на надавливание на кончик ногтя	На давление	2
Отсутствует при воздействии звуковых и болевых стимулов, при отсутствии других факторов, затрудняющих открывание глаз	Ответа нет	1
Присутствует фактор, мешающий открыванию глаз	Оценить невозможно	Оценить невозможно

Подшкала «Речевая реакция (V)».

Критерий	Ответ на стимул	Баллы
Называет свое имя, ориентация в пространстве и времени	Ориентирован	5
Дезориентирован, но может свободно общаться	Дезориентирован	4
Произносит отдельные слова	Отдельные слова	3
Издает нечленораздельные звуки	Отдельные звуки	2
Не издает звуков при отсутствии мешающих этому факторов	Ответа нет	1
Присутствуют факторы, мешающие вербальному общению	Оценить невозможно	Оценить невозможно

Подшкала «Двигательная реакция (M)».

Критерий	Ответ на стимул	Баллы
Выполнение двухэтапного действия по инструкции врача	Выполняет инструкцию	6
Поднимание руки выше ключицы, когда врач надавливает на трапециевидную мышцу или надглазничную вырезку	Локализует боль	5

Критерий	Ответ на стимул	Баллы
Быстрое сгибание руки в локтевом суставе в ответ на болевое раздражение, преобладание признаков нормального сгибания	Нормальное сгибание	4
Сгибание руки в локтевом суставе в ответ на болевое раздражение, преобладание признаков патологического сгибания	Патологическое сгибание	3
Разгибание руки в локтевом суставе	Разгибание	2
Руки и ноги пациента не двигаются в ответ на болевое раздражение при отсутствии мешающих этому факторов	Ответа нет	1
Наличие пареза конечностей или другого фактора, препятствующего выполнению движений	Оценить невозможно	Оценить невозможно

Ключ (интерпретация):

15 баллов – сознание ясное

10-14 баллов – умеренное и глубокое оглушение

8-10 баллов – сопор

6-7 баллов – умеренная кома

4-5 баллов – терминальная кома

3 балла – гибель коры головного мозга

Пояснения:

Полученные результаты проведенной оценки фиксируются в виде буквенно-числового обозначения (например, E2V3M4). Представление результатов оценки по шкале комы Глазго с детализацией каждого отдельного раздела было признано наиболее корректным. Трактовка суммы баллов по шкале комы Глазго как того или иного уровня угнетения сознания не является валидной и не рекомендуется.

Принципы оценки состояния пациента по ШКГ:

1. Проверка. Оцените, присутствуют ли факторы, мешающие коммуникации, возможности реагировать, другие повреждения.

2. Наблюдение. Наблюдайте за открыванием глаз, содержанием речи и движениями правыми и левыми конечностями.

3. Стимуляция. Звуковой стимул: реакция на обычный или громкий голос Болевой стимул: надавливание на ногтевую пластину, трапециевидную мышцу или надглазничную вырезку.

4. Оценка. Оцените в баллах лучшую реакцию.

Приложение Г3. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)

Название на русском языке: Краткая шкала оценки психического статуса

Оригинальное название: Mini-Mental State Examination, MMSE

Тип: шкала оценки

Назначение: Методика предназначена для оценки ориентировки и когнитивных функций: внимание, память, речь, письмо, чтение, исполнительские функции, зрительно-пространственная сфера, счет.

Источник: [555].

Содержание:

1.Ориентировка во времени (0 – 5 баллов):

Назовите дату: число, месяц, год, день недели, время года;

2.Ориентировка в месте (0 – 5 баллов):

Где мы находимся: страна, область, город, клиника, этаж;

3.Восприятие (0 – 3):

Повторите три слова: карандаш, дом, копейка;

4.Концентрация внимания и счет (0 – 5 баллов):

Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо:

Произнесите слово "земля" наоборот;

5.Память (0 – 3 балла)

Припомните 3 слова;

6.Речь (0-2 балла):

Называние предметов (показать ручку и часы)

Повторение предложения: "Никаких если, и или но";

7. Выполнение 3-этапной команды (0 – 3 балла):

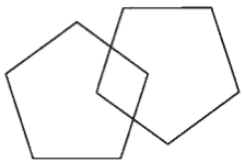
"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите вдвое и положите на стол"

8. Чтение: "Прочтите и выполните" (0 – 2 балла)

1. «Закройте глаза»

2. «Напишите предложение»

9. Срисуйте рисунок (*см. ниже) 0 – 1



Ключ (Интерпретация): Баллы начисляются за верные ответы. Максимально возможная сумма баллов - 30.

28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций;

25–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения;

20–24 балла — деменция легкой степени выраженности;

10–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности;

0–9 баллов — тяжелая деменция.

Пояснения:

1. Ориентировка во времени. Максимальный балл (5) начисляется, при самостоятельном и правильном ответе по каждому подпункту. В случае ошибки или отсутствии ответа оценка снижается на один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок).

2. Ориентировка в месте. Максимальный балл (5) начисляется, при самостоятельном и правильном ответе по каждому подпункту. В случае ошибки или отсутствии ответа оценка снижается на один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок).

3. Восприятие. Слова должны произноситься четко, разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение каждого слова в списке оценивается в один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок). Количество предъявлений должно быть достаточным, чтобы испытуемый правильно их повторил. Оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Предлагается последовательно вычитать из 100 по 7 (до 65). Максимальный балл (5) начисляется, при самостоятельном и правильном ответе по каждому вычитанию. В случае ошибки или отсутствии ответа оценка снижается на один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок). Другой вариант: произнесение слова «земля» наоборот. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез» ставится 4 балла; если «ямлзе» - 3 балла и т.д.

5. Память. Воспроизведение слов, заученных ранее в п.3. Правильное воспроизведение каждого слова в списке оценивается в один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок).

6. Речь. а) Называние предъявленных предметов. Каждый правильный ответ оценивается в один балл. б) Повторение предложения. Правильное повторение оценивается в один балл (в случае допущенной ошибки бал не начисляется).

7. Выполнение трехэтапной инструкции. Правильное выполнение каждого заданного действия оценивается в один балл (количество вычитаемых баллов равно количеству ошибок).

8. Чтение. Инструкция предъявляется письменно. Текст инструкции крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предполагает самостоятельное написание законченного предложения (в случае допущенной ошибки бал не начисляется).

9. Копирование фигуры Бентона (два пересекающихся пятиугольника с равными углами). Пентагоны должны быть замкнутыми, приблизительно равными по площади, при пересечении фигур должен образоваться четырехугольник (в случае допущенной ошибки бал не начисляется).

Приложение Г4. Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Название на русском языке: Монреальская когнитивная шкала

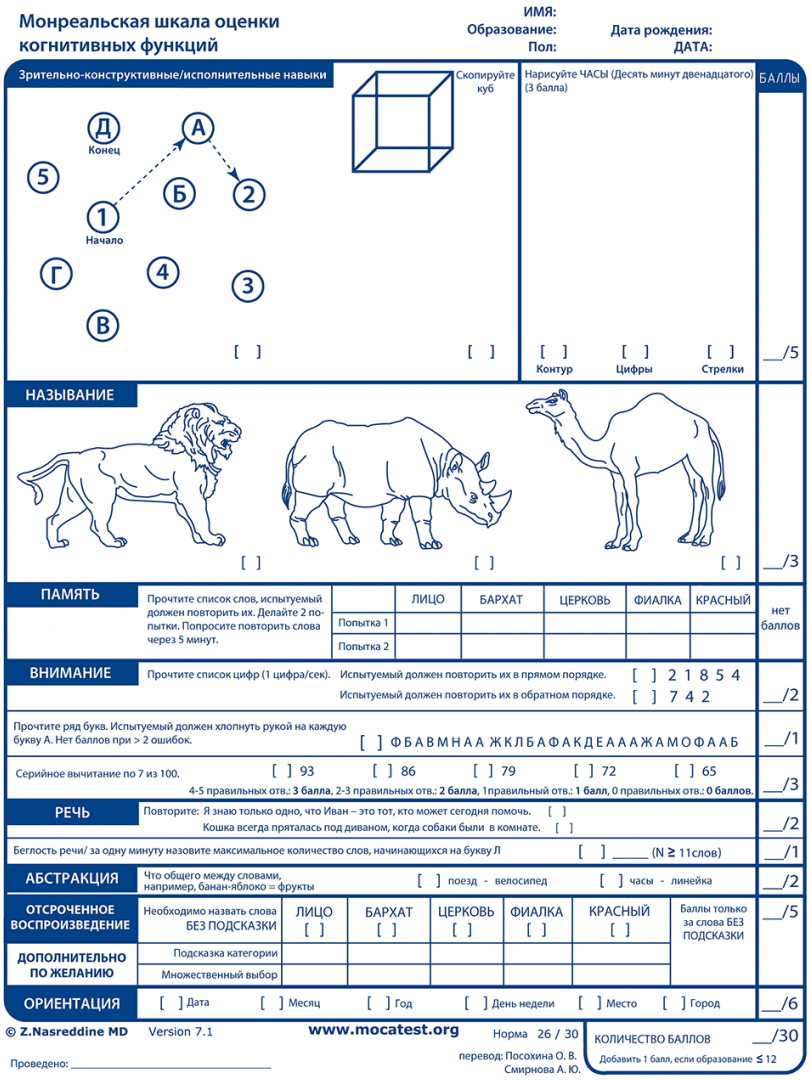
Оригинальное название: Montreal Cognitive Assessment, MoCA

Тип: шкала оценки

Назначение: Предназначена для скрининговой оценки ориентировки и когнитивных функций: внимание, исполнительские функции, память, речь, зрительно-пространственная сфера, абстрактное мышление, счет.

Источник: https://mocacognition.com/

Содержание:



Ключ (Интерпретация): Баллы начисляются за верные ответы. Нормативный результат при сумме баллов 26 - 30. Количество баллов 25 и меньше свидетельствуют о когнитивном снижении.

1. Прохождение маршрута. Инструкция: «Пожалуйста, нарисуйте линию, идущую от цифры к букве в возрастающем порядке. Начните здесь [указать на (1)] и нарисуйте линию от 1, затем к А, затем к 2 и так далее. Закончите здесь [точка (Д)]». Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый успешно нарисует линию следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересечения линий (в случае допущенной ошибки бал не начисляется).

2. Копирование геометрической фигуры (куб). Выполнение оценивается как верное если изображение трехмерное, соблюдены заданные пропорции фигуры, фигура замкнутая, нет привнесений (в случае допущенной ошибки бал не начисляется).

3. Зрительно-пространственные функции (часы). Инструкция: «Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и укажите время 10 минут 12-го». Оценка: по одному баллу

начисляется за выполнение каждого пункта – а) контур (замкнутая фигура); б) цифры (римские или арабские от 1 до 12 в правильном порядке и соответствующих квадрантах на циферблате; цифры могут быть расположены вне контура циферблата); в) стрелки (должно быть две стрелки, совместно показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть очевидно короче, чем минутная стрелка; стрелки должны быть расположены в центре циферблата, с их соединением близко к центру). В случае допущенной ошибки бал не начисляется.

4. Называние. Инструкция: «Назовите это животное». Оценка: по одному баллу начисляется за верное называние каждого животного.

5. Память: Инструкция: «Я зачитаю список слов, которые вы должны будете запомнить. Слушайте внимательно. Когда я закончу, назовите мне все слова, которые Вы запомнили. Порядок не важен». Инструкция повторного предъявления: «Я прочту те же самые слова во второй раз. Попытайтесь запомнить и повторить столько слов, сколько сможете, включая те слова, которые вы повторили в первый раз». Установка на запоминание: «Я попрошу вас повторить эти слова снова в конце теста». Оценка: на этапе заучивания баллы не присваиваются.

6. Внимание. Инструкция: «Я назову несколько чисел, и когда я закончу, повторите их в точности, как я их назвал». Прочтите пять чисел последовательно с частотой одно число в секунду. Повторение в обратном порядке: «Я назову несколько чисел, Вам надо повторить их в обратном порядке». Оценка: Присвоить один балл за каждую точно повторенную последовательность.

7. Бдительность. Инструкция: «Я прочту вам ряд букв. Каждый раз, когда я буду зачитывать букву А, Вам нужно хлопнуть в ладоши (щелкнуть пальцами)». Оценка: Присваивается, если допущено не более 1 ошибки.

8. Серийное вычитание по 7. Инструкция: «Теперь я попрошу вас из 100 вычесть 7, а затем продолжать вычитание по 7 из вашего ответа, пока я не скажу стоп». Оценка: если допущено не более 1 ошибки - 3 балла, не более 3 ошибок – 2 балла, 4 ошибки – 1 балл. Каждое вычитание оценивается независимо; так, если участник дает неправильный ответ, но затем продолжает точно вычитать по 7 из него, дайте балл за каждое точное вычитание. Например, участник может отвечать «92-85-78-71-64», где «92» является неверным, но все последующие значения вычитаются правильно. Это одна ошибка, и в данном пункте присваивается 3 балла.

9. Повторение фразы. Инструкция: «Я прочту вам предложение. Повторите его, в точности как я скажу» Оценка: за каждое безошибочное повторение присваивается по 1 баллу.

10. Беглость речи. Инструкция: «Надо за 1 минуту назвать как можно больше слов, начинающихся на букву «_». Вы можете называть любые слова, за исключением имен собственных. Избегайте однокоренные слова». Оценка: Один балл присваивается, если количество слов больше или равно 11.

11. Обобщение. Инструкция: «Апельсин и яблоко – это фрукты, а поезд и велосипед? А линейка и часы». Оценка: верным считается обобщение на категориальном уровне, за каждое верное обобщение присуждается 1 балл.

12. Отсроченное воспроизведение: Инструкция: «Ранее Вы заучивали ряд слов. Постарайтесь припомнить. Порядок не важен». Оценка: верными ответами считаются точно воспроизведенные слова. За каждый верный ответ присваивается по 1 баллу. Ответы, полученные по подсказке, не оцениваются.

13. Ориентировка. Инструкция: «Назовите полностью сегодняшнюю дату и место, где мы находимся». Оценка: присваивается один балл за каждый правильно названный пункт

Если пациент получал образование 12 лет или менее, начисляется 1 дополнительный балл.

Приложение Г5. Шкала симптомов нейропатии (Neurological Symptoms Score, NSS)

Название на русском языке: Шкала симптомов нейропатии

Оригинальное название: Neurological Symptoms Score, NSS

Тип: шкала оценки

Назначение: Методика предназначена для оценки наличия и выраженности симптомов периферической нейропатии, но не является инструментом диагностики полиневропатии.

Источник: [239–241].

Содержание:

Признак	Баллы
Признак:	
Жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боль	1
Локализация:	
стопы	2
икры	1
другая	0

Время появления симптомов: только ночью ночью и днем днем сразу после пробуждения	 2 1 0 1
Уменьшение выраженности симптомов: при ходьбе стоя лежа	 2 1 0

Ключ (интерпретация):

- 3-4 балла - легкие проявления, показано наблюдение и симптоматическая терапия;
- 5-6 баллов –умеренная болевая полинейропатия;
- 7-9 баллов – выраженная болевая полинейропатия.

Приложение Г6. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI)

Название на русском языке: Мичиганский опросник для скрининга нейропатии

Оригинальное название: The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI

Тип: шкала оценки

Назначение: Методика предназначена для скрининга нейропатии. Вопросы первой части направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, второй – на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса.

Источник: [242–244].

Содержание:

А. Анамнез

Ответьте на следующие вопросы, отметив «да» или «нет» на основании своих обычных ощущений.

Вопрос:	Да	Нет
1. Бывает ли у вас ощущение онемения в ногах и стопах?		
2. Испытывали ли вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах?		
3. Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению?		
4. У вас были судороги мышц ног или стоп?		
5. Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах?		
6. Вызывает ли у вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже?		

7. Когда вы входите в ванну или душ, можете определить холодная вода или горячая?		
8. Была ли у вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп?		
9. Говорил ли вам когда-либо лечащий врач, что у вас диабетическая нейропатия?		
10. Ощущаете ли вы общую слабость большую часть времени?		
11. Усиливаются ли ваши симптомы в ночное время?		
12. Болят ли у вас ноги во время ходьбы?		
13. Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы?		
14. Кожа ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины?		
15. Были ли у вас ампутации нижних конечностей?		
Сумма баллов: *При суммарном индексе вопросов 7 и более **(или 4 и более)** высока вероятность нейропатии и рекомендовано физикальное обследование		

В. Физикальное обследование

1.Внешний вид стоп			
Правая		Левая	
А. Нормальный Да □ 0 Нет □ 1		А. Нормальный Да □ 0 Нет □ 1	
В. Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента		В. Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента	
Правая Деформации □ Сухая кожа, омозолелости □ Инфицирование □ Трещины □ Другое □ Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных _____	Левая Деформации Сухая кожа, □ омозолелости □ Инфицирование □ Трещины □ Другое □ Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных _____ _	Правая Деформации Сухая кожа, □ омозолелости □ Инфицирование □ Трещины □ Другое □ Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных _____	Левая Деформации Сухая кожа, □ омозолелости □ Инфицирование □ Трещины □ Другое □ Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных _____

	Правая		Левая	
2. Изъязвления	Нет □ 0 Есть □ 1		Нет □ 0 Есть □ 1	
3. Ахиллов рефлекс	Вызывается Вызывается при использовании	□ 0 □ 0,5	Вызывается Вызывается при использовании	□ 0 □ 0,5

	приема Ендрассика Отсутствует	□ 1	приема Ендрассика Отсутствует	□ 1
4. Вибрационная чувствительность в области большого пальца стопы	Нормальная Снижена Отсутствует	□ 0 □ 0,5 □ 1	Нормальная Снижена Отсутствует	□ 0 □ 0,5 □ 1
5. Тактильная чувствительность	Нормальная Снижена Отсутствует	□ 0 □ 0,5 □ 1	Нормальная Снижена Отсутствует	□ 0 □ 0,5 □ 1
Сумма баллов по шкале (максимум 10): *>2,5 балла подтверждает наличие ДПН				

Ключ (интерпретация):

При суммарном индексе вопросов 7 и более по части А (анамнез) высока вероятность полинейропатии и рекомендовано физикальное обследование. Для более точной диагностики возможно использование заниженной точки отсечки: 4 и более балла для опросника и более 2 баллов для осмотра [556].

При количестве баллов более 2,5 по части В (физикальное обследование) наличие нейропатического компонента подтверждается.

Комментарий:

По настоящее время остается спорным вопрос о пороговом балле – 7 или 4. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropath Screening Instrument – MNSI) впервые был предложен в 1994 г. Опросник состоит из двух частей. Вопросы первой части направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, второй – на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса. До сих пор остается дискуссионным вопрос о количестве баллов, свидетельствующих о высоком риске развития диабетической нейропатии (первая часть опросника). Изначально считалось, что высокому риску появления нейропатической боли соответствуют семь баллов и более, однако впоследствии было доказано, что таковому соответствуют четыре балла и более. Так, в исследованиях DCCT/EDIC с участием пациентов с СД 1 типа установлено, что при семи баллах и более чувствительность и специфичность метода в отношении выявления диабетической нейропатии составляют 13 и 99%, а положительные и отрицательные прогностические значения – 84 и 73% соответственно. Когда в качестве порогового значения были выбраны четыре балла и более, чувствительность метода возросла до 40%, а специфичность – до 92%. Вероятность установления правильного диагноза повышается при оценке состояния с помощью второй части опросника MNSI. При 2,5 балла и более диагноз диабетической нейропатии считается наиболее вероятным. Для выявления

диабетической нейропатии также используются опросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ) (12 вопросов) [557].

Приложение Г7. Опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии

Название на русском языке: Диагностический опросник нейропатической боли DN4.

Оригинальное название: Douleur Neuropathique en 4 Questions

Тип: шкала оценки

Назначение: Методика предназначена для верификация болевой нейропатии.

Источник: [245,246].

Содержание:

Беседа с пациентом		
Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
	Да	Нет
1. Ощущение жжения		
2. Болезненное ощущение холода		
3. Ощущение, как от ударов током		
Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5. Покалыванием		
6. Онемением		
7. Зудом		
Осмотр пациента		
Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:		
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению		
9. Пониженная чувствительность к покалыванию		
Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?		
	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой		
Сумма баллов (количество ответов «Да»):		
Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является невропатической или имеется невропатический компонент боли (при смешанных, ноцицептивно-невропатических, болевых синдромах)		

Ключ (интерпретация):

Инструмент состоит из 10 пунктов. Пункты первого блока (7 пунктов) опросника описывают качество боли и позволяют оценить позитивные сенсорные симптомы. Этот блок заполняется на основании опроса пациента

Пункты второго блока (3 пункта) отражают наличие или отсутствие у пациента снижения чувствительности и аллодинии в месте боли по результатам краткого клинического осмотра оценки болевой и тактильной чувствительностей.

Для подсчета баллов 1 присваивается каждому положительному и 0 - каждому отрицательному пункту (общий диапазон баллов от 0 до 10). Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является невропатической или имеется невропатический компонент боли (при смешанных, ноцицептивно-невропатических, болевых синдромах).

Приложение Г8. Шкала ВАШ со ссылкой

Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ)

Оригинальное название: Visual Analogue Scale –VAS

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка интенсивности боли

Источник: [558]

Содержание:

В основном применяется линейка из бумаги, картона или пластика длиной 10 см. С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым отмечают полученное значение [247].

Ключ (Интерпретация):

0 баллов – нет боли;

1–3 балла – легкая боль (легкие нарушения);

4-6 баллов – умеренная боль (умеренные нарушения);

7-8 баллов – выраженная боль (тяжелые нарушения);

9-10 баллов – невыносимая боль (абсолютные нарушения).

Пояснения: более высокий балл указывает на большую интенсивность боли.

Приложение Г9. Тест RUS-AUDIT для выявления расстройств, связанных с употреблением алкоголя (Russian Alcohol Use Disorders Identification Test)

Название на русском языке: Тест RUS-AUDIT для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя

Оригинальное название: Russian Alcohol Use Disorders Identification Test (RUS-AUDIT)

Источник: [559]

Тип (подчеркнуть): скрининговый тест

Содержание:

Краткая инструкция по работе с тестом RUS-AUDIT:

1. Медицинский работник зачитывает вопрос и варианты ответа. Пациент выбирает подходящий ему вариант ответа.

2. Медицинский работник отмечает в отдельном окне бланка анкеты балл, соответствующий выбранному варианту ответа.

3. После завершения прохождения теста медицинский работник подсчитывает баллы и записывает их в бланк анкеты.

4. В зависимости от итоговой суммы баллов медицинский работник оказывает необходимый объем помощи.

<table>
<tr><td colspan="5">1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?</td></tr>
<tr><td>□ Никогда (0)</td><td>□ Раз в месяц или реже (1)</td><td>□ 2-4 раза в месяц (2)</td><td>□ 2-3 раза в неделю (3)</td><td>□ 4 раза в неделю и чаще (4)</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. Сколько алкогольных напитков (стандартных порций) Вы употребляете в типичный день, когда выпиваете? Стандартная порция (СП) содержит 10 грамм этилового спирта. В таблице представлены примеры одной СП.
Если в типичный день Вы употребляете несколько разных алкогольных напитков, то суммируйте число СП.</td></tr>
<tr><td>Маленький бокал вина или шампанского, 100 мл
Крепость 12-13%</td><td>Половина кружки пива, 250 мл
Крепость 4,5-5%</td><td>Бокал креплёного вина, 60 мл
Крепость 16-22%</td><td>Маленькая рюмка крепкого алкоголя, 30 мл
Крепость 40%</td><td></td></tr>
</table>

Уточните, какой объем алкоголя употребляет пациент. Используйте таблицу ниже для перевода объемов алкогольных напитков в СП. Укажите количество СП, отметьте баллы.

Вино или шампанское	**Пиво**	**Крепленое вино**	**Крепкий алкоголь**	
до 250 мл	до 650 мл	до 170 мл	до 80 мл	□ **1-2 СП** (0)
251-450 мл	651-1200 мл	171-300 мл	81-140 мл	□ **3-4 СП** (1)
451-660 мл	1201-1750 мл	301-430 мл	141-210 мл	□ **5-6 СП** (2)
661-970 мл	1751-2500 мл	431-640 мл	211-300 мл	□ **7-9 СП** (3)
более 970 мл	более 2500 мл	более 640 мл	более 300 мл	□ **10 СП и больше** (4)

3. Как часто Вы употребляете как минимум полтора литра пива, или как минимум 180 мл крепкого алкоголя, или как минимум бутылку вина или шампанского (750 мл) в течение 24 часов?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

4. Как часто за последние 12 месяцев Вы не могли остановиться, начав употреблять алкогольные напитки?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

5. Как часто за последние 12 месяцев из-за выпивки Вы не сделали то, что от Вас обычно ожидалось?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

6. Как часто за последние 12 месяцев Вам необходимо было выпить утром, чтобы прийти в себя после выпивки (опохмелиться)?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

7. Как часто за последние 12 месяцев Вы испытывали чувство вины или сожаления после выпивки?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

8. Как часто за последние 12 месяцев Вы были неспособны вспомнить, что было накануне, из-за того, что Вы выпивали?

□ Никогда (0)	□ Реже одного раза в месяц (1)	□ Ежемесячно (2)	□ Еженедельно (3)	□ Ежедневно или почти ежедневно (4)

9. Являлось ли Ваше употребление алкогольных напитков причиной травмы у Вас или у других людей?

□ Никогда (0)	□ Да, более 12 месяцев назад (2)	□ Да, в течение последних 12 месяцев (4)

10. Случалось ли, что Ваш близкий человек или родственник, друг или врач беспокоился насчет употребления Вами алкоголя или советовал выпивать меньше?

□ Никогда (0)	□ Да, более 12 месяцев назад (2)	□ Да, в течение последних 12 месяцев (4)
Укажите количество баллов _____ *Максимальное количество баллов 40.*		

Интерпретация результатов теста RUS-AUDIT для мужчин и женщин

Баллы		Уровень риска	Тактика дальнейших действий специалиста
муж-чины	жен-щины		
0-8	0-4	Относительно низкий риск возникновения проблем, связанных с употреблением алкоголя	Предоставить информационные материалы о неблагоприятном влиянии алкоголя на здоровье
9-13	5-9	Опасное употребление алкоголя – употребление алкоголя, которое увеличивает риск возникновения вредных последствий для человека или для окружающих его людей	Провести профилактическое консультирование - информировать пациента об имеющихся у него факторах риска хронических неинфекционных заболеваний и предоставить рекомендации по изменению образа жизни
14-16	10	Риск пагубного употребления алкоголя – употребление алкоголя, которое может приводить к вредным последствиям для физического и психического здоровья	Провести мотивационное интервьюирование Мотивировать на обращение к врачу психиатру-наркологу
17 и более	11 и более	Риск возможной алкогольной зависимости	Провести мотивационное интервьюирование Мотивировать на обращение к врачу психиатру-наркологу

Примечание: Указанные баллы являются предварительными, для постановки диагноза пагубного употребления или зависимости от алкоголя необходима консультация врача психиатра-нарколога.

Приложение Г10. DUDIT – тест для выявления расстройств, связанных с употреблением наркотических веществ или психотропных препаратов (Drug Use Disorders Identification Test)

Название на русском языке: Тест DUDIT для выявления расстройств, связанных с употреблением наркотических веществ или психотропных препаратов

Оригинальное название: Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT)

Источник: [553]

Тип (подчеркнуть): скрининговый тест

Содержание:

1. Как часто Вы употребляли наркотические вещества или психотропные препараты (кроме алкоголя и никотина)?	Никогда (0)	1 раз в месяц или реже (1)	2-4 раза в месяц (2)	2-3 раза в неделю (3)	4 раза в неделю или чаще (4)

2. Употребляете ли Вы разные виды наркотиков (более одного) во время одного эпизода употребления?	Никогда (0)	1 раз в месяц или реже (1)	2-4 раза в месяц (2)	2-3 раза в неделю (3)	4 раза в неделю или чаще (4)
3. Когда Вы употребляете наркотические вещества или психотропные препараты, сколько раз в день Вы обычно это делаете?	0 (0)	1-2 (1)	3-4 (2)	5-6 (3)	7 и более (4)
4. Как часто Вы оказываетесь под сильным воздействием наркотических веществ или психотропных препаратов?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
5. В течение последнего года испытывали ли Вы настолько сильное влечение к наркотическим веществам или психотропным препаратам, что не могли ему противостоять?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
6. Случалось ли в течение последнего года так, что, начав прием наркотических веществ или психотропных препаратов, Вы не могли остановиться?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
7. Как часто за последний год, употребив наркотические вещества или психотропные препараты, Вы пренебрегали тем, что должны были сделать?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
8. Как часто за последний год Вам приходилось употреблять наркотические вещества или психотропные препараты утром, после интенсивного употребления накануне?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
9. Как часто за последний год Вы испытывали чувство вины или угрызения совести из-за того, что употребляли наркотические или психотропные препараты?	Никогда (0)	Реже, чем один раз в месяц (1)	Каждый месяц (2)	Каждую неделю (3)	Ежедневно или почти каждый день (4)
10. Получали ли Вы или кто-то другой физическую или психическую травму в результате Вашего употребления наркотических или психотропных препаратов?	Нет (0)		Да, но не в течение последнего года (2)	Да, в течение последнего года (4)	
11. Выражали ли родственники или друзья, врачи или кто-либо еще озабоченность Вашим употреблением наркотических или психотропных препаратов, или говорили, что Вам следует прекратить их употребление?	Нет (0)		Да, но не в течение последнего года (2)	Да, в течение последнего года (4)	

Интерпретация результатов теста DUDIT

Баллы		Уровень риска	Тактика дальнейших действий специалиста
мужчины	женщины		
1 – 2	1	Относительно низкий риск возникновения проблем, связанных с употреблением наркотических веществ или психотропных препаратов	Предоставить информационные материалы о неблагоприятном влиянии наркотических веществ или психотропных препаратов на здоровье

3 и более	2 и более	Наличие проблем, связанных с употреблением наркотических веществ или психотропных препаратов	Провести мотивационное интервьюирование Мотивировать на обращение к врачу психиатру-наркологу
25 и более	25 и более	Высокая вероятность зависимости	Провести мотивационное интервьюирование Мотивировать на обращение к врачу психиатру-наркологу

Примечание: Указанные баллы являются предварительными, для постановки диагноза пагубного употребления или зависимости необходима консультация врача-психиатра-нарколога.

Утверждено:

Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Президент АТОР, академик РАН

_____Г.П. Котельников

М.П.

Клинические рекомендации

Приобретенные деформации стопы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**M20.1, M20.2, M20.3, M20.4, M20.5, M20.6, M21.3, M21.4, M21.5, M21.6, M21.9**
Возрастная группа:	**Взрослые**
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений....4
Термины и определения....4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний) 5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем....15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....15
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 20
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....22
Критерии установления диагноза/состояния....22
2.1 Жалобы и анамнез 22
2.2 Физикальное обследование 23
2.3 Лабораторные диагностические исследования 27
2.4 Инструментальные диагностические исследования 27
2.5 Иные диагностические исследования....32
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 33
3.1 Консервативное лечение....33
3.2 Хирургическое лечение 41
3.3 Обезболивающая терапия....53
3.4 Диетотерапия 54
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов....54
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....56
6. Организация оказания медицинской помощи 58
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....58
Критерии оценки качества медицинской помощи 58
Список литературы....59

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....68

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 68

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....70

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 70

Приложение В. Информация для пациента 71

Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)....72

Список сокращений

АВФ – аппарат внешней фиксации

ГМН – глубокий малоберцовый нерв

ЗББМ – задняя большеберцовая мышца

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физическая культура

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

ОМН – общий малоберцовый нерв

ПМН – поверхностный малоберцовый нерв

СЗББМ – сухожилие задней большеберцовой мышцы

СДСПС – сухожилие длинного сгибателя пальцев стопы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭНМГ – электронейромиография

Термины и определения

Вальгусное отклонение первого пальца стопы (hallux valgus) – деформация переднего отдела стопы, включающая в себя варусное отведение первой плюсневой кости, ее пронацию и вальгусную установку первого пальца.

Деформации переднего отдела стопы – наднозологическое понятие, охватывающее комплекс нарушений анатомической формы и функции пальцев и передней части стопы, которые могут проявляться в различных вариантах, наиболее распространенными из которых являются вальгусное отклонение 1 пальца стопы и молоткообразная деформация малых пальцев.

Молоткообразная деформация малых пальцев стопы (hammer toe) – патологическое состояние, характеризующееся искривлением одного или нескольких малых пальцев стопы, обусловленное разгибательной контрактурой плюснефалангового сустава, сгибательной контрактурой проксимального межфалангового сустава и переразгибанием в дистальном межфаланговом суставе.

Операция Hohmann – резекция головки основной фаланги пальца стопы, направленная на устранение его молоткообразной деформации.

Операция Lapidus – артродезирование первого плюснеклиновидного сустава, направленное на устранение отклонения первой плюсневой кости.

Остеотомия Akin – клиновидная остеотомия основной фаланги первого пальца, угол которой чаще всего открыт в медиальную сторону.

Остеотомия Dwyer – клиновидная резекция латеральной части пяточной кости с основанием клина, направленным латерально, позволяет медиализировать задний отдел

пяточной кости, устраняя варусную установку пятки и восстанавливая нейтральное положение заднего отдела стопы.

Остеотомия Evans это хирургическая процедура, при которой проводится линейное рассечение переднелатеральной части пяточной кости с последующим введением костного трансплантата для удлинения латеральной колонны стопы.

Остеотомия Scarf – диафизарная остеотомия первой плюсневой кости, состоящая из трех опилов, расположенных в виде буквы «Z», позволяющая устранять смещение дистального фрагмента в трех плоскостях.

Сустав Лисфранка – комбинированный сустав, который образуют основания пяти плюсневых костей с одной стороны и кубовидная и три клиновидные кости с другой стороны.

Сустав Шопара – комбинированный сустав, который образуют таранно-ладьевидный и пяточно-кубовидный суставы.

Тест Сильвершельда (Silfverskiöld test) — это клинический манёвр, используемый для дифференциации контрактуры икроножной мышцы от более глубокой контрактуры всей трехглавой мышцы голени или ахиллова сухожилия. Он особенно важен при оценке ограниченной дорзифлексии стопы (тыльного сгибания).

Тест Coleman block – это диагностический тест, используемый для оценки ригидности заднего отдела стопы при каво-варусной деформации стопы, вальгусной стопе, варусной стопе или плоско-вальгусной деформации. Он помогает определить, является ли варусная или вальгусная установка пятки первичной или вторичной по отношению к переднему отделу стопы.

Тест Jack – это клинический диагностический тест, используемый для оценки функционирования медиального продольного свода стопы и определения гибкости при плоско-вальгусной деформации стопы. Во время теста пациента просят стоять босиком, а затем врач пассивно поднимает (дорзифлексирует) большой палец стопы. При этом наблюдает за реакцией медиального свода: в норме или при гибком (функциональном) плоскостопии происходит его формирование или усиление, тогда как при ригидной (жёсткой) форме свод не поднимается. Этот тест особенно полезен для дифференциации гибкой и жёсткой формы плоскостопия: положительный результат (подъём свода) указывает на сохранённую функцию мышечно-сухожильного аппарата, тогда как отрицательный — на структурные изменения стопы.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Приобретенные деформации стопы – наднозологическое понятие, охватывающее комплекс нарушений анатомической формы и функции различных отделов стопы, в том числе пальцев, которые могут проявляться в различных вариантах и возникающих в течение жизни пациента

Для облегчения описания нозологий и компонентов деформации стопу принято разделять на задний, средний и передний отделы. Граница между задним и средним отделом

пролегает по суставу Шопара (включает таранно-ладьевидный и пяточно-кубовидный суставы), а граница между средним и передним отделами – по суставу Лисфранка (включает суставы между основаниями плюсневых костей с одной стороны и пяточной и клиновидными костями с другой.

Среди деформаций переднего отдела стопы наиболее распространенными являются вальгусное отклонение 1 пальца стопы и молоткообразная деформация малых пальцев.

Вальгусное отклонение первого пальца стопы (hallux valgus) – деформация переднего отдела стопы, включающая в себя варусное отведение первой плюсневой кости, ее пронацию и вальгусную установку первого пальца.

Ригидный большой палец стопы (hallux rigidus) – ограничение амплитуды движений основной фаланги первого пальца стопы в первом плюснефаланговом суставе в сагиттальной плоскости вследствие развития в нем артрозных изменений. В норме тыльное сгибание в этом суставе составляет примерно 55°-65°. При этом заболевании амплитуда движений снижается до 25°-30°. С продолжающейся утратой тыльного сгибания продолжаются и дегенеративные изменения в первом плюснефаланговом суставе, проявляющиеся ограничением движений, усилением боли и, в итоге, приводящие к полной неподвижности. В дальнейшем боль отмечается при любой попытке сгибания.

Деформации малых пальцев стопы — это группа патологических изменений формы, положения и функции второго, третьего, четвертого и/или пятого пальцев стопы, возникающих в результате нарушения нормальной анатомической оси и биомеханики суставов и тканей переднего отдела стопы, наиболее распространенными являются молоткообразная, когтеобразная, крючкообразная деформации, а также варусные или вальгусные отклонения.

Молоткообразная деформация малых пальцев стопы (hammer toe) – патологическое состояние, характеризующееся искривлением одного или нескольких малых пальцев стопы, обусловленным разгибательной контрактурой плюснефалангового сустава, сгибательной контрактурой проксимального межфалангового сустава и переразгибанием в дистальном межфаланговом суставе.

Когтеобразная деформация малых пальцев стопы (claw toe) — патологическое состояние, характеризующееся искривлением одного или нескольких малых пальцев стопы, обусловленным сгибательной контрактурой межфалангового сустава и одновременным переразгибанием в плюснефаланговом суставе.

Крючкообразная деформация (mallet toe) — патологическое состояние, характеризующееся искривлением одного или нескольких малых пальцев стопы, обусловленным сгибательной контрактурой дистального межфалангового сустава.

В среднем и заднем отделе стопы основными приобретенными деформациями являются плоско-вальгусная деформация, приобретенная косолапость, повисшая (эквинусная) стопа.

Плоско-вальгусная деформация стопы – это статическая многокомпонентная и многоплоскостная деформация стопы, которая проявляется снижением высоты продольных сводов с уменьшением угла наклона пяточной кости и её пронацией, отведением среднего отдела стопы и супинацией переднего. В современной русскоязычной литературе данная патология имеет несколько названий: плоскостопие, продольное плоскостопие, плосковальгусная стопа, распластанная стопа, отведенная стопа. В англоязычной литературе: pes planus, pes planovalgus, flexible planus foot.

Приобретенная косолапость (acquired clubfoot; pes cavovarus) – это патологическое состояние, характеризующееся приведением и супинацией переднего отдела стопы, варусным положением пятки и эквинусной установкой стопы, развивающееся вне врождённой формы в результате неврологических, травматических, ортопедических или системных заболеваний [1]. Данная патология носит комплексный характер, может затрагивать любые отделы стопы и охватывает широкий спектр деформаций, начиная от мобильных форм вплоть до выраженной ригидной эквино-поло-варусной стопы [2]. Она часто связана с неврологическими заболеваниями и мышечным дисбалансом [3].

Синдром свисающей стопы — это комплекс неврологических, мышечных, костных и суставных симптомов, который приводит к невозможности поднять переднюю часть стопы из-за слабости тыльных сгибателей стопы, а именно передней большеберцовой мышцы, длинного разгибателя пальцев и длинного разгибателя большого пальца стопы, и/или повышенного тонуса в икроножной и камбаловидной мышцах [4]. В долгосрочной перспективе неправильная походка приводит к неправильной нагрузке всей скелетной оси. В результате мышечного дисбаланса, вызывающего постоянное напряжение подошвенных сгибателей и укорочение ахиллова сухожилия, может развиться эквинусное положение стопы. Асимметричность походки при синдроме свисающей стопы приводит к увеличению нагрузки на тазобедренный и коленный суставы, что в дальнейшем может вызывать дегенеративные изменения в них.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Если попытаться обобщить причины развития практически любых приобретенных деформаций стоп у взрослых, можно получить следующий список:

1. Травматические причины
2. Неврологические причины
3. Причины, связанные с нарушениями метаболизма, в том числе и костной ткани
4. Дисплазии соединительной ткани
5. Лишний вес
6. Нарушение местного кровообращения
7. Аутоиммунные и ревматологические заболевания
8. Комбинированные и смешанные причины

Но нужно отметить, что для каждой деформации свойственны свои особенности этиологии и патогенеза, что будет более детально изложено далее по разделам.

Так, например, развитие **вальгусного отклонения первого пальца стопы** имеет сложный полиэтиологический и полипатогенетический характер [5], [6] и это, в свою очередь, осложняет его лечение.

Деформация, как правило, развивается у людей, использующих модельную обувь, преимущественно у женщин. Многие авторы считают ношение неудобной обуви, в частности, обуви с узким носком и высоким каблуком, основным этиологическим фактором, способствующим развитию вальгусного отклонения первого пальца стопы [7], [8]. Сочетание острого носка и высокого каблука вызывает увеличение нагрузки на 2, 3, 4

плюсневые кости, усиливая метатарзалгию, вызываемую вальгусным отклонением первого пальца и недостаточностью первого луча [9].

Помимо этого, развитие патологии связано с изменениями в сухожильно-связочном аппарате стопы на фоне длительных статических и динамических нагрузок [7], [10]. M. Libotte et al. (1985) отдавал главную роль в отклонении первой плюсневой кости потере функции m. adductor hallucis, который, смещаясь вслед за сесамовидным гамаком, становится подошвенным сухожилием, теряя свою «антивальгусную» функцию. M. abductor hallucis и m. flexor hallucis brevis из подошвенных становятся латеральными, усугубляя деформацию, а m. flexor hallucis longus и m. extensor hallucis longus, приобретают избыточное натяжение и при каждом движении уводят палец латерально [11].

Необходимо также акцентировать внимание на первом плюснеклиновидном суставе. В отличие от остальных четырех суставов, где ротационные движения ограничены диапазоном 3-5 градусов, в нем наблюдается возможность избыточной ротации, связанная со скошенностью суставных поверхностей [5], [12].

Многие авторы, исследуя причины вальгусного отклонения первого пальца стопы, основным патогенетическим моментом называют слабость связочного и мышечного аппаратов стопы [12], [13]. Говоря о вальгусном отклонении первого пальца стопы, не стоит забывать о наследственном факторе, который многими учеными признается основополагающим [5], [12], [14]. По данным Астапенко М.Г. с соавт. (1986), Леоновой Н.М. (1989), дисплазия наблюдается у 30-60% больных. L. S.Barouk et al. (1991) и J.Pontius et al. (1994) в своих исследованиях говорят о том, что в 20% случаев можно говорить о наличии у больных врожденной предрасположенности, при которой отклонение первой плюсневой кости является лишь следствием, а не причиной деформации [15]. Больше чем в 50 % случаев из тех, у кого действительно есть деформация, она была замечена в возрасте до 20 лет, обычно в пубертатном периоде (Piggott H., 1960). J.F. Hicks (1965) пришел к выводу, что, если женщина в возрасте 20 лет имеет по рентгенографии вальгусную установку пальца менее 10°, маловероятно, что она когда-либо будет иметь деформацию.

Пронация стопы и нефункционирующие своды, как продольный, так и поперечный, были названы многими авторами, основными факторами в развитии деформации [16], [17]. J.E. McNerney и W.B. Johnston (1979), а также A. Carl et al. (1988), показали большую слабость связочного аппарата у тех, у кого была деформация, чем у тех у кого ее не было.

Таким образом, подводя итог вышесказанному можно предложить схему, включающую в себя причины возникновения вальгусного отклонения первого пальца стопы, разработанную M.J.Coughlin (2007) [18]:

1. Внешние причины:
    - Ношение неудобной, узкой обуви – 32%.
2. Внутренние причины:
    - Наследственность;
    - Гипермобильность суставов;
    - Плосковальгусная деформация, тарзальные коалиции, вторичное вальгусное отклонение первого пальца (ревматоидный артрит, нейрогенные расстройства);
    - Metatarsus primus varus (32%);
    - Контрактуры икроножной мышцы и ахиллова сухожилия (11%).

С тех пор как 1887 году Дэвис-Колли впервые использовал термин **hallux limitus (rigidus)**, описывающий ригидный большой палец стопы, возникали различные теории о формировании этого заболевания. Nilsonne, в 1930 году посчитал, что это заболевания является следствием наличия слишком длинной первой плюсневой кости, которая оказывает давление на основание основной фаланги. Вызвано оно неспособностью основания проксимальной фаланги производить адекватное тыльное сгибание по голову первой плюсневой кости. Такая особенность первой плюсневой кости называется Metatarsus primus elevatus. Kessel и Bonney также обнаружили, что в небольшом проценте случаев рассекающий остеохондрит головки первой плюсневой кости ведет к формированию дегенеративных изменений в суставе с последующим ограничением тыльного сгибания.

Утверждение о том, что рассекающий остеохондрит в головке первой плюсневой участвует в формировании ригидного большого пальца стопы было подтверждено Goodfellow в 1966 году, обнаружившим, что травма первого пальца может нарушить целостность хряща на головке первой плюсневой кости. McMaster в 1978 году более четко определил локализацию такого повреждения – наиболее часто оно встречается на уровне тыльного края основания основной фаланги первого пальца стопы.

Root с соавторами охарактеризовал ригидный большой палец стопы как заболевание многофакторной этиологии, к числу причин которого относятся гипермобильность, возможная иммобилизация сустава, относительное удлинение первой плюсневой кости, Metatarsus primus elevatus, остеоартрит, травматическое повреждение, рассекающий остеохондрит, подагра, ревматоидный артрит. Нервно-мышечные расстройства вызывают гипермобильность или гиперактивность передней большеберцовой мышцы или слабость малоберцовой мышцы, что может приводить к возникновению ригидного большого пальца стопы, вызывая нестабильность первого луча.

При чрезмерной пронации в подтаранном суставе сухожилие малоберцовой мышцы теряет свою точку опору на кубовидной кости и поэтому не может стабилизировать первый луч. В результате возникает гипермобильность первого луча с последующим его тыльным сгибанием, что способствует тому, что основание основной фаланги первого пальца упирается в головку первой плюсневой кости. С повторяющимися травмами в этой области, возникает костно-хрящевой дефект. Организм пытается восстановить поврежденный участок образованием новой костной ткани. Это новое формирование кости проявляется тыльным остеофитом на головке первой плюсневой кости, который приводит к дальнейшему соударению и ограничению тыльного сгибания первого пальца стопы.

Ригидный большой палец стопы также может возникнуть как осложнение после хирургического вмешательства на первом плюснефаланговом суставе.

Деформации малых пальцев стопы являются результатом взаимодействия анатомических особенностей, внешних воздействий и системных нарушений, что делает их этиологию сложной и многоаспектной. [19], [20]

Среди биомеханических факторов развития деформаций малых лучей особое внимание уделяется hallux valgus. Смещение первого пальца в сторону второго сопровождается относительным укорочением первого луча и снижением натяжения подошвенной фасции. Это, в свою очередь, приводит к распластыванию переднего отдела стопы, формированию нестабильности в плюснефаланговых суставах и повышенной нагрузке на малые пальцы. Возникающий мышечный дисбаланс между сгибателями и разгибателями пальцев способствует прогрессированию деформации [21]. Связь между hallux valgus и деформацией малых лучей неоднократно подчеркивается в литературе [22].

Также в литературе упоминается влияние аномалии длины плюсневых костей на распределение нагрузки в стопе. Например, D. J. Morton считал, что удлинённая вторая плюсневая кость (по сравнению с первой) или её подошвенное сгибание увеличивают давление на второй палец, предрасполагая к деформациям [23], [24].

Внешние воздействия, особенно связанные с обувью и травмами, являются значимыми причинами деформаций малых пальцев стопы. Тесная обувь с узким носком или высоким каблуком сдавливает пальцы, фиксируя их в аномальном положении и вызывая сгибание суставов. Это особенно актуально для женщин, где частота деформаций выше из-за особенностей обуви [25].

Механические повреждения, такие как переломы фаланг, вывихи в плюснефаланговых суставах или разрывы подошвенной пластины, нарушают анатомию стопы и способствуют деформациям. Травма может быть как острой причиной, так и фактором, ускоряющим хронический процесс.

Системные и локальные заболевания значительно увеличивают риск развития деформаций, влияя на мышцы, нервы и суставы стопы. Ревматоидный артрит и другие воспалительные процессы разрушают суставные капсулы и связки, вызывая подвывихи и деформации малых пальцев [26].

Заболевания, такие как церебральный паралич, болезнь Шарко-Мари-Тута, полиомиелит или грыжи межпозвоночных дисков поясничного отдела, нарушают иннервацию мышц стопы, приводя к спастическому сокращению сгибателей и слабости разгибателей.

Генетическая предрасположенность и возрастные изменения также играют роль в этиологии [27].

В развитии деформаций малых лучей важную роль играет функциональная несостоятельность мышечно-связочного аппарата стопы. При длительной статической или динамической нагрузке мышцы, стабилизирующие передний отдел стопы, утомляются и теряют способность эффективно поддерживать его своды. Это приводит к перераспределению нагрузки на пассивные стабилизаторы — капсульно-связочные структуры, которые со временем перерастягиваются, способствуя нестабильности плюснефаланговых суставов и формированию деформаций [28].

В основе патогенеза **плоско-вальгусной деформации** лежит несостоятельность сухожильно-связочного комплекса, поддерживающего стабильность в Шопаровом суставе. Этот сложный многокомпонентный процесс изменения формы стопы происходит постепенно, проходя определенные стадии:

1-я стадия – внутренняя ротация в подтаранном суставе, который образует плоскость вращения. При этом пяточная кость постепенно переходит в положение пронации. В норме угол пронации пяточной кости составляет 5–7 градусов. В процессе ротации угол возрастает до 10–12 градусов, после чего прогрессирование смещения прекращается. С этого момента основная нагрузка ложится на таранно-ладьевидный сустав, что характеризует наступление 2-й стадии.

Комментарий: *Как принято в травматологии и ортопедии, в данном случае рассматриваем вывих периферического отдела по отношению к центральному. На это следует акцентировать особое внимание, поскольку в повседневной практике и даже в научных публикациях авторы ошибочно при описании этого процесса используют термин «вывих таранной кости».*

2-я стадия – изменение угловых взаимоотношений в таранно-ладьевидном суставе вследствие дегенеративных изменений в сухожильно-связочном комплексе этого сустава. Пяточно-ладьевидная связка удерживает ладьевидную кость в положении, при котором на неё может воздействовать задняя большеберцовая мышца, сухожилие которой удерживает и низводит ладьевидную кость при подъёме на носки, тем самым участвуя в стабилизации свода стопы.

При полном разрыве пяточно-ладьевидной связки наступает 3-я стадия. При ней из-за несостоятельности сухожильно-мышечного комплекса таранно-ладьевидного сустава, происходит постепенная экстензия и отведение в Шопаровом суставе. Это сопровождается растяжением подошвенного апоневроза с последующим наклоном пяточной кости. При этом, что очень важно для понимания механизма патогенеза, угол пронации пяточной кости не меняется.

4-я стадия характеризуется упором всего тела пяточной кости (включая шейку) в плоскость опоры (в пол). Основная нагрузка ложится при этом на sustentaculum tali, происходит максимальная пронация (до 30–35°) пяточной кости, которая заканчивается тогда, когда головка таранной кости упирается в пол. Угол наклона пяточной кости становится отрицательным, формируется стопа-качалка.

К формированию **приобретенной косолапости** могут приводить различные патологические процессы, которые можно разделить на следующие основные группы:

- Неврологические заболевания: болезнь Шарко — Мари — Тута, церебральный паралич, спинномозговые патологии (спинальная дизрафия, сирингомиелия, опухоли спинного мозга), полиомиелит [29], [30], [31], [32].
- Идиопатическая форма – в ряде случаев причину приобретенной косолапости установить не удается: семейный анамнез выявляется в 25% случаев у пациентов без неврологических заболеваний [33]. Возможен латентный неврологический компонент, который не диагностируется на ранних этапах [34]. Возможны врожденные анатомические вариации, например, гипертонус длинной малоберцовой мышцы.
- Травматические причины: повреждения спинного мозга (после ЧМТ или компрессионных переломов позвоночника), травмы периферических нервов (малоберцового или седалищного нервов) [35], [36], [37]. Переломы голени и стопы могут приводить к неправильному сращению костей и последующей деформации стопы.
- Врожденные ортопедические патологии, например, синдромы соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данлоса) могут вызывать нестабильность связок стопы, приводя к деформации [38].
- Метаболические нарушения: дефицит витамина D и кальция может приводить к рахиту, который является одной из возможных причин приобретённой косолапости [39].

Патогенез приобретенной косолапости сложен и связан с мышечным дисбалансом, нейромышечными нарушениями и структурными изменениями в стопе**.** Основной механизм развития связан с нарушением баланса между сгибателями и разгибателями стопы, что приводит к характерным анатомическим и функциональным изменениям, которые формируют деформацию по типу эквино-поло-варусной.

Повисшая (эквинусная) стопа может иметь периферическое или центральное происхождение, и, исходя из этого обстоятельства, необходимо рассматривать различные причины возникновения данного состояния.

Свисающая стопа периферического происхождения:

- Компрессионная нейропатия.

Внешнее сдавление является наиболее частой причиной малоберцовой невропатии и может возникать по нескольким причинам, например длительное внешнее сдавление при неправильной позе в повседневной жизни: привычка скрещивать ноги во время сидения, длительное сидение на корточках или на коленях, которое может быть связано с работой. Гипсовые лонгеты и ортезы с твердым верхним краем, который может сжимать нерв, когда он пересекает шейку малоберцовой кости, а также тугие повязки вокруг колена являются частой причиной невропатии малоберцового нерва [40].

- Воспалительные или неопластические поражения на латеральной поверхности голени.

Малоберцовый нерв может поражаться воспалительным или неопластическим процессом на латеральной поверхности голени (компрессионно-ишемическая нейропатия общего малоберцового нерва Гийена де Сеза-Блондена-Валыпера; профессиональный паралич копальщиков луковиц тюльпанов). Неврома или киста Бейкера коленного сустава является другой редкой причиной повреждения этого нерва [41].

- Травматическое повреждение малоберцового нерва.

Частой причиной повреждения малоберцового нерва является острая травма, включающая последствия прямых ударов и рваные раны, травмы и вывихи коленного сустава, переломы головки или шейки малоберцовой кости, а также пулевые ранения. Общий малоберцовый нерв также может быть случайно поврежден во время оперативного вмешательства, например при тотальном эндопротезировании коленного сустава или в процессе выполнения металлостеосинтеза [42] .

- Грыжа межпозвонкового диска (радикулопатия L5).
- Синдром мышечного ложа (синдром передней тибиальной артерии).

Название синдрома означает ишемическое повреждение мышц длинных разгибателей стопы и пальцев (передняя большеберцовая мышца и общий разгибатель пальцев). Они лежат в узком канале, сформированном дорзально передней поверхностью большеберцовой кости и вентрально натянутой фасцией. Перегрузка этих мышц может приводить к их отечному набуханию. Так как фасция ограничивает пространство, то набухание приводит к компрессии капилляров и ишемическому некрозу мышц вместе с ишемическим повреждением переднего большеберцового нерва. Подобный механизм (отёк и ишемия мышечной ткани) наблюдается при избыточном напряжении мышц, например, во время игры в футбол или при длительной ходьбе [43].

- Ятрогенный паралич вследствие некорректной внутримышечной инъекции.

Другим примером ятрогенного повреждения является некорректная внутримышечная инъекция в ягодичную область. Разделение седалищного нерва на его главные ветви, малоберцовый и большеберцовый нервы, происходит иногда достаточно высоко, так что поражается только малоберцовый нерв. Около 10% пациентов не испытывают парестезии и боли во время или непосредственно после инъекции, и начало слабости может быть отсроченным [44].

Свисающая стопа центрального происхождения:

- Ишемический инфаркт и опухоль мозга.
- Постприступный парез.
- Черепно-мозговые травмы.

Синдром свисающей стопы можно разделить на 2 основных вида: вялый и спастический. В основе развития синдрома свисающей стопы лежит недостаточное тыльное сгибание голеностопного сустава во время фазы переноса, которое может приводить к уменьшению клиренса, при нормальной походке составляющего в среднем 1,6 см. Компенсаторной стратегией при указанных изменениях являются укорочение шага и снижение скорости ходьбы. Комбинация чрезмерной активности m. triceps surae и m. tibialis posterior приводит к изменению кинематики голеностопного сустава во фронтальной плоскости, образуя эквиноварусное положение стопы. Противоположное этому, эквиновальгусное положение стопы может возникать при чрезмерной активации m. peroneus brevis или при недостаточной активности камбаловидной мышцы при вялом парезе [45]. Спастичность мышц разгибателей голеностопного сустава (m. triceps surae) способствует патологическим изменениям походки в обе фазы цикла шага. Сочетание недостаточного сгибания коленного сустава и тыльного сгибания голеностопного сустава может приводить к характерной для инсульта stiff knee gait (“походка с жесткими коленями”), приводящей к функциональному удлинению паретичной ноги во время фазы переноса. Варианты компенсации относительного удлинения переносимой конечности весьма разнообразны и зависят от причины, которая его вызывает [46].

К числу используемых механизмов компенсации относятся: циркумдукция паретичной ноги, подъем на носок здоровой ноги во время фазы опоры и наклон таза в сторону здоровой ноги. Авторы расходятся во мнениях касательно компенсаторной или адаптационной природы возникновения подобных движений у пациентов. Некоторые исследователи утверждают, что, к примеру, циркумдукция не обладает компенсаторной значимостью с точки зрения биомеханики и является, наоборот, более энергетически затратным движением для уменьшения stiff knee gait, но возникает в первую очередь благодаря нарушенным активационным связям ягодичной мышцы и прямой мышцы бедра [47], [48], [49]. В то же время наклон таза, напротив, является одной из основных компенсаторных стратегий при уменьшении сгибания коленного сустава [47]. Классически нарушение кинематики движений голеностопного сустава проявляется в виде его недостаточного тыльного сгибания во время фазы переноса. Нарушение кинематики голеностопного сустава, по мнению многих авторов, является одним из наиболее весомых факторов, приводящих к снижению скорости, качества ходьбы и изменению кинематики движений как паретичной, так и здоровой ноги.

Также стоит учитывать, что практически любой тип деформации переднего, среднего и заднего отделов стопы может появиться в результате травматического воздействия. При тяжелых травмах деформация может быть многоплоскостной и сочетать в себе комбинацию компонентов разных нозологических форм.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Из-за особенностей формирования разных вариантов деформаций стопы данные об их эпидемиологии также изложены по разделам.

Вальгусное отклонение первого пальца стопы или hallux valgus является самым частым ортопедическим заболеванием, доля которого, по мнению различных авторов, составляет от 72% до 80% от всей ортопедической патологии стопы [50]. По данным метаанализа

S.Nix, проведенного в 2013 году, в общей популяции у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет вальгусное отклонение первого пальца стопы составляет 23%, а в возрасте старше 65 лет – уже 35,7%. Указанное заболевание относится к статическим деформациям стоп, которыми страдают не менее 50% взрослых людей европейской популяции, при этом около 30% имеют деформации первого луча стопы [51]. В США статические деформации стоп наблюдаются у 40% взрослого населения [52]. В России этот показатель варьирует от 15% до 58% [50]. Вальгусное отклонение первого пальца стопы встречается преимущественно у женщин, составляющих подавляющее большинство заболевших: от 97 до 99,1% [15]. Социальная значимость рассматриваемой патологии заключается в том, что она обычно является уделом лиц трудоспособного возраста, предъявляющих высокие требования к своей физической активности [53].

Ригидный большой палец стопы (hallux rigidus) - второе по частоте заболевание первого плюснефалангового сустава после вальгусного отклонения первого пальца стопы. Встречается примерно в 1 случае на 40 человек старше 50 лет. Имеется четкая взаимосвязь с наследственным фактором. Coughlin и Shurnas в 2003 году на основании метаанализа показали, что 80% пациентов, страдающих рассматриваемым заболеванием, имеют проблему с обеими стопами, 98% отмечали наличие заболевания у своих прямых родственников, а 62 % пациентов были женщинами.

Согласно исследованиям, **молоткообразная деформация малых пальцев стоп** встречаются у 20-30% взрослого населения, при этом женщины подвержены этой деформации в 2-4 раза чаще, чем мужчины. Одним из основных факторов, способствующих этому, является ношение неудобной и узкой обуви, включая обувь на высоком каблуке. Распространенность молоткообразной деформации увеличивается с возрастом. Примерно 25% людей старше 65 лет имеют различные степени этой деформации. Факторы старения, такие как снижение эластичности связок и ослабление мышечного тонуса, способствуют развитию деформаций [54].

Анализ научных исследований показывает, что частота встречаемости **плоско-вальгусной деформации** у взрослых варьируется в зависимости от географического региона, методики диагностики и факторов риска, она может варьироваться от 3 до 25% [55]. В исследовании, проведённом в Эр-Рияде (Саудовская Аравия), выявлено, что плоскостопие встречается чаще у людей с высоким индексом массы тела (ИМТ), и наблюдается значительная корреляция между избыточным весом и развитием этой патологии [56].

Приобретенная косолапость является распространенной деформацией стопы, которая может варьироваться от легких, едва заметных изменений до тяжелых, ригидных форм, требующих хирургической коррекции. Несмотря на клиническую значимость, ее распространенность и эпидемиологические данные до сих пор недостаточно изучены, что связано с вариативностью выраженности деформации и ее мультифакторной природой [57].

Данные о частоте встречаемости и распространенности **свисающей (эквинусной) стопы** в настоящее время очень скудны в источниках литературы, ряд авторов отмечает, что данный синдром встречается довольно часто и поражает пациентов в широком диапазоне возрастов [58]. Стоит отметить, что нет четких критериев подверженности пациентов данному заболеванию. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют четко определённые критерии предрасположенности к данному заболеванию. Однако, согласно данным научной литературы, повышенный риск его развития отмечается у молодых пациентов, активно занимающихся спортом, у лиц, чья профессиональная деятельность связана с продолжительной статической нагрузкой, особенно в положении с согнутыми коленными и тазобедренными суставами (например, при длительном нахождении в положении на

корточках), а также у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы и патологией позвоночника [59].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

M20.1 Наружное искривление большого пальца (hallux valgus) (приобретенное)

M20.2 Ригидный большой палец стопы

M20.3 Другие деформации большого пальца стопы (приобретенные)

M20.4 Другие молоткообразные деформации стопы (приобретенные)

M20.5 Другие деформации пальца(цев) стопы (приобретенные)

M20.6 Приобретенные деформации пальца(цев) стопы неуточненные

M 21.3 Свисание стопы или кисти (приобретенное)

M21.4 Плоская стопа [pes planus] (приобретенная)

M21.5 Приобретенные когтеобразная кисть, косорукость, полая стопа (с высоким сводом) и искривленная стопа (косолапость)

M21.6 Другие приобретенные деформации лодыжки и стопы

M21.9 Приобретенная деформация конечностей неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Если рассматривать стопу в целом, то все деформации можно разделить на деформации переднего, среднего и заднего отделов. Однако на практике изолированные деформации встречаются редко, поскольку все отделы стопы функционируют во взаимосвязанной кинематической системе. В связи с этим более целесообразным представляется классификация патологий по отдельным нозологическим формам.

Для **вальгусного отклонения первого пальца стопы** современным требованиям больше всего отвечает описательная классификация M.J. Coughlin и R.A. Mann. Авторы выделяют умеренную, среднюю и значительную деформации [11].

При умеренной деформации угол вальгусного отклонения первого пальца рентгенологически не более 20°, причём часто деформация усугубляется за счёт вальгусной деформации самого первого пальца. Плюснефаланговый сустав чаще всего конгруэнтен, а первый межплюсневый угол не превышает 11-12°. Обычно пациенты с такой деформацией жалуются на неудобство в ношении обуви из-за трения кожи в области медиального края первого плюснефалангового сустава. Остеофит головки первой плюсневой небольшой, локализуется дорсомедиально. При рентгенографии обнаруживается незначительный подвывих латеральной сесамовидной кости, максимально до 50% ее величины.

Средняя деформация обычно сопровождается подвывихом в первом плюснефаланговом суставе, если не имеет место патологический угол наклона суставной поверхности первой

плюсневой кости. Угол вальгусного отклонения первого пальца от 20° до 40°, при этом первый палец оказывает давление на второй, смещая его. Сам первый палец чаще всего пронирован. Первый межплюсневый угол находится в пределах от 12° до 16°, смещение латеральной сесамовидной кости от 75% до 100%.

Значительная вальгусная деформация превышает 40° латерального отклонения, что вызывает смещение второго пальца над или под первый. Первый палец умеренно или значительно пронирован. Из-за медиального смещения головки первой плюсневой кости нагрузка весом тела при стоянии и ходьбе приходится на головку второй плюсневой кости, что обычно сопровождается болью. Первый межплюсневый угол превышает 16°. Смещение латеральной сесамовидной кости достигает 100%, в плюснефаланговом суставе подвывих или вывих.

В случае с **ригидным большим пальцем стопы (hallux rigidus)**, современным требованиям больше всего отвечает рентгенологическая классификация Hattrup и Johnson, созданная ими в 1988 году. Авторы выделяют 3 стадии заболевания:

I стадия – незначительное сужение суставной щели, отсутствие остеофитов.

II стадия – серьезные изменения, сужение суставной щели, остеофиты на головке первой плюсневой кости и основной фаланге, кисты и зоны склерозы субхондрально.

III стадия – фиброзный анкилоз сустава, выраженные остеофиты, отсутствие суставной щели.

Однако, для рентгенологической классификации и оценки Hallux Rigidus могут применяться и другие системы оценки артрозных изменения (по Косинской, Kellgren-Lawrens и др.)

Можно выделить три основные **деформации малых пальцев стопы** [60]:

- Молоткообразная деформация (hammer toe) – сопровождается разгибательной контрактурой плюснефалангового сустава, сгибательной контрактурой проксимального межфалангового сустава и переразгибанием в дистальном межфаланговом суставе
- Когтеобразная деформация (claw toe) – сопровождается разгибательной контрактурой плюснефалангового сустава, сгибательной контрактурой проксимального и дистального межфаланговых суставов
- Крючкообразная деформация (mallet toe) – сопровождается разгибательной контрактурой в плюснефаланговом и проксимальном межфаланговом суставах и сгибательной контрактурой в дистальном межфаланговом суставе.

Молоткообразная деформация является наиболее часто встречаемой, для оценки ее тяжести можно использовать классификацию Hamilton-Thompson, берущую за основу стабильность плюснефалангового сустава [61]:

- G0 – сустав стабилен
- G1-G2 – в плюснефаланговом суставе имеется подвывих (нарушение осей пальца и плюсны)
- G3 – плюснефаланговый сустав легко «смещается», имеется полный вправимый или неригидный вывих основной фаланги пальца

- G4 – плюснефаланговый сустав смещён, имеется полный невправимый или ригидный вывих основной фаланги пальца

Также была разработана классификация, которая делит молоткообразные деформации пальцев стопы на следующие категории:

1. **По степени фиксации**:
    - **Фиксированные**:
        - Характеризуются наличием контрактуры в суставах.
    - **Нефиксированные**:
        - Контрактура в суставах отсутствует.
2. **По типу деформации**:
    - **Сгибательные**:
        - Деформация ограничена проксимальным межфаланговым суставом.
    - **Сгибательно-разгибательные**:
        - Деформация затрагивает как проксимальный межфаланговый сустав, так и плюснефаланговый сустав.
3. **По стабильности плюснефалангового сустава**:
    - **Без нестабильности**:
        - ПФС остаётся стабильным, без смещений пальца.
    - **С нестабильностью**:
        - ПФС нестабилен, сопровождается:
            - **Отведением** (латеральное смещение пальца).
            - **Приведением** (медиальное смещение пальца).

Известна классификация нестабильности второго плюснефалангового сустава по C. Nery [27], согласно которой выделяют пять степеней деформации в плюснефаланговом суставе по конгруэнтности в суставе и соответствующим клиническим проявлениям: боль, отёк, опороспособность пальца, тест «выдвижного ящика», подвывих и вывих в суставе.

Стадия	Конгруэнтность в суставе	Клинические проявления
0	Продромальная фаза → Отсутствие деформации сустава MTP	Утолщение или отек сустава MTP. Снижение силы захвата пальца. Отрицательный тест "выдвижного ящика".
I	Лёгкая деформация: подъем пальца + расширение межпальцевого пространства + медиальное отклонение	Боль в суставе MTP, отёк сустава MTP. Потеря силы захвата пальца. Слабо положительный тест "выдвижного ящика" → подвывих менее 50%.
II	Умеренная деформация: подъем пальца + медиальное или дорсомедиальное отклонение	Боль в суставе MTP, уменьшение отёка. Отсутствие силы захвата пальца. Умеренно положительный тест "выдвижного ящика" → подвывих более 50%.
III	Тяжёлая деформация: подъем пальца + медиальное отклонение. Перекрытие пальцев	Боль в суставе и пальце, небольшой отек. Отсутствие силы захвата пальца. Сильно положительный тест "выдвижного ящика"

Стадия	Конгруэнтность в суставе	Клинические проявления
		→ сустав МТР вывихивается. Гибкий молоткообразный палец.
IV	Очень тяжелая деформация: дорсомедиальный или дорсальный вывих. Перекрёстный палец. Фиксированный молоткообразный палец	Боль в суставе и пальце, небольшой отек или его отсутствие. Отсутствие силы захвата пальца. Вывихнутый сустав МТР.

Dhukaram и соавторы описали три типа молоткообразных пальцев [62]:

Тип 1 — корректируемые плюснефаланговый сустав и проксимальный межфаланговый сустав;

Тип 2 — корректируемый плюснефаланговый сустав, но фиксированный межфаланговый;

Тип 3 — фиксированный или подвывихнутый плюснефаланговый и фиксированный межфаланговый суставы.

Приобретенная плоско-вальгусная деформация представляет собой гетерогенную группу деформаций с различными причинами и клиническими проявлениями. Из-за этого в медицинской литературе представлено несколько классификаций, но наиболее оптимальной представляется классификация, разработанная Процко В.Г.
Вальгусная деформация стопы при этом делится на:
1) деформацию в заднем отделе,
2) деформацию в среднем отделе,
3) деформацию в голеностопном суставе.

Для заднего отдела стопы принята следующая классификация:

- I степень характеризуется умеренной пронацией пятки (до 10º) и внутренней ротацией голени. Стопа при разогнутом коленном суставе выводится в положение до 90º градусов к голени (ахиллово сухожилие не затронуто). На плантограмме имеется сужение опоры в наружном отделе или полный перерыв отпечатка. Тесты на дисфункцию задних большеберцовых мышц отрицательные. На рентгенограммах: пяточно-I-плюсневый угол (угол Богданова) <131º. Угол между таранной и первой плюсневой костями (боковая проекция) составляет 5–10º. Угол между таранной и первой плюсневой костями Угол между таранной и первой плюсневой костями (подошвенная проекция) равен 3–8º. Пяточно-кубовидный угол (ПКУ) в пределах 0–1º. Угол наклона пяточной кости (УНПК) равен или превышает 18º. Таранно-пяточный угол (ТПУ) в боковой проекции может превышать 30º; в подошвенной проекции – 15–20º. Линия Сайма (ЛС) извилистая в боковой проекции и плавная в подошвенной проекции. Высота внутреннего продольного свода >35 мм. Угол таранно-ладьевидного сочленения (УТЛС) = 0–4º. Положительны все тесты на стабильность таранно-ладьевидного сустава (проба Джека, на носках и др.).
- При II степени имеется дисфункция сухожилия задней большеберцовой мышцы (СЗББМ) 1-й степени. Стопа при разогнутом коленном суставе выводится до 95–100 градусов к голени. На рентгенограммах пяточно-I-плюсневый угол (угол Богданова) равен 131–140º. Угол между таранной и первой плюсневой костями (боковая проекция) 5–8º. Угол между таранной и первой плюсневой костями (подошвенная проекция) 3–8º. ПКУ 2–4º. УНПК 17–14º. ТПУ в боковой проекции 30–35º, в подошвенной проекции 20–25º. ЛС извилистая в подошвенной проекции и резко извилистая в боковой проекции. УТЛС 1–4º. Тесты на состоятельность сухожильно-

мышечного комплекса таранно-ладьевидного сустава положительные. Высота внутреннего продольного свода равна 35–25 мм. На плантограмме определяется уплощенный тип отпечатка. Главным отличием II степени деформации от I является более низкий УНПК и извилистость ЛС в подошвенной проекции.

- III степень характеризуется дисфункцией СЗББМ 2-3-й степени. Стопа при разогнутом коленном суставе не выводится в положение меньше 100º к голени. Имеется выраженная супинация переднего отдела стопы. На плантограмме определяется плосковальгусный тип отпечатка.
    - При III-а степени имеется умеренная мобильность таранно-ладьевидного сустава и ладьевидно-клиновидного сустава; 2-я степень дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы – при отрицательном тесте Джека (Jack тест) тест на носках слабоположительный (пятка находится в соосном с голенью положении или незначительно супинирована). На рентгенограммах пяточно-I-плюсневый угол (угол Богданова) равен 141–155º. Угол между таранной и первой плюсневой костями (подошвенная проекция) – 9–20º, ПКУ 5–10º, УНПК 13–11º. ТПУ в боковой проекции составляет 35–45º, в подошвенной проекции – 25–30º. ЛС резко извилистая. Высота внутреннего продольного свода равна 25–17 мм. УТЛС находится в пределах 5–14º. Основные тесты, определяющие стабильность сухожильно-мышечного комплекса таранно-ладьевидного сустава у пациентов с III-а степенью деформации: отрицательная подометрическая динамика - проба Джека, слабоположительная проба «стойка на носках», т.е. ось пятки проходит параллельно оси голени или в незначительной супинации по отношению к ней. Отрицательная подометрическая динамика теста Джека объясняется тем, что при несостоятельности сухожильно-связочного комплекса головка таранной кости ротирована внутрь и лежит на пяточно-ладьевидной связке. При этом суставная часть ладьевидной кости прилегает к передне-верхней части суставной поверхности таранной кости. Суставная часть головки таранной кости большей своей частью лежит ниже суставной части ладьевидной кости и при выполнении теста Джека является распоркой, так как ладьевидная кость упирается в головку, а не скользит вниз по ней, препятствуя образованию большей вогнутости по внутреннему краю стопы.
    - III-b степень характеризуется выраженной гипермобильностью таранно-ладьевидного сустава или ладьевидно-клиновидного сустава и 3-ю степенью дисфункции СЗББМ – проба на носках отрицательная. На рентгенограммах пяточно-I-плюсневый угол (угол Богданова) >155º. Угол между таранной и первой плюсневой костями в боковой и подошвенной проекциях более 20º, ПКУ >10º, УНПК >11º. ТПУ в боковой проекции >45º; в подошвенной проекции – >30º. ЛС резко извилистая. Высота внутреннего продольного свода менее 17 мм. Угол таранно-ладьевидного соотношения (УТЛС) превышает 15º. На плантограмме определяется плоско-вальгусный тип отпечатка стопы.

- При IV степени деформации таранная кость касается плоскости опоры. На рентгенограмме угол наклона пяточной кости приближен к 0° (IV-а степень) или отрицательный (IV-b степень), происходит скольжение вверх ладьевидной кости по головке таранной. На рентгенограммах в прямой проекции ладьевидная кость почти не покрывает головку таранной кости, формируется выраженное отведение в суставе Шопара, большой пяточно-таранный угол, превышающий 40º. Характерна выраженная пронация пятки: до 15 при IV-а степени деформации и более 15 – при IV-b степени. Таранная кость касается плоскости опоры при IV-а степени и происходит полная опора на нее при IV-b степени. Проба на носках отрицательная

(пятка остаётся в пронации), отмечается экстензия и отведение стопы в суставе Шопара (положительный симптом подглядывающих пальцев).

Приобретенная косолапость представляет собой гетерогенную группу деформаций с различными причинами и клиническими проявлениями. Из-за этого в медицинской литературе представлено несколько классификаций, основанных на этиологии, анатомическом распределении, степени ригидности и радиологических параметрах, каждая из которых используется в зависимости от целей диагностики и лечения:

• Этиологическая (неврологическая, идиопатическая, травматическая и т.д.) [29].
• Анатомическая (передний, срединный, задний pes cavus, поло-варусная деформация, эквино-поло-варусная деформация и т.д. – в зависимости от компонентов деформации) [31].
• По степени ригидности (корригируемая, полужесткая, ригидная) [32].
• Рентгенологическая (Meary's Angle, Calcaneal Pitch и др.).

Существует несколько классификаций **повисшей стопы**, основанных на различных критериях:

- По локализации поражения: центральная, периферическая
- По этиологии: травматическая, нейродегенеративная, сосудистая, мышечная
- По клиническим характеристикам: острая, хроническая, обратимая и необратимая
- По выраженности нарушения: частичная (парез), полная (паралич)
- По особенностям деформации: мягкая, ригидная

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для всех деформаций стопы характерны, как общие, так и частные жалобы, которые лучше рассматривать применительно к конкретной нозологии.

Основными жалобами при **вальгусном отклонении первого пальца стопы** являются боли и чувство скованности в переднем отделе стопы при ходьбе или после функциональной нагрузки, невозможность подобрать нормальную, а иногда даже и специальную ортопедическую обувь, а также заметный косметический дефект [63]. Характерно формирование гиперкератозов, как на подошвенной поверхности стопы, так и на тыльной и боковой поверхностях пальцев. Возможно формирование бурсита в области первого плюснефалангового сустава. Некоторые пациенты жалуются на возникновение деформации ногтевой пластинки, которая может приводить к врастанию. В местах наибольшего контакта с обувью может формироваться раздражение кожи, ее изъязвления, а также длительно незаживающие раны [64].

Пациенты с **ригидным большим пальцем стопы (hallux rigidus)** обычно обращаются с основной жалобой на боль в первом плюснефаланговом суставе. Боль чаще всего связана с нагрузкой, а также часто сочетается с отеком первого плюснефалангового сустава. Может быть покраснение вокруг сустава, хотя обычно это происходит после больших нагрузок и вызывает обострение заболевания.

Основные клинические проявления **молоткообразной деформации малых пальцев** стоп включают в себя изменение формы одного или нескольких пальцев, приводящей к их укорочению и изменению привычного расположения. Помимо косметического дефекта, пациенты часто жалуются на боль в области деформированных пальцев, усиливающуюся при ношении обуви или нагрузке. В целом, для деформации малых пальцев характерны симптомы трения и давления, приводящие к образованию натертостей, гиперкератозов,

поверхностных повреждений кожи, мацерации, которые не только усугубляют дискомфорт, но и могут осложниться присоединением инфекции. Деформации малых лучей, в том числе, молоткообразная, ограничивают подвижность пальцев, что может привести к изменению походки и повышенной нагрузке на другие части стопы.

Наиболее характерный признак **плоско-вальгусной деформации стопы** – снижение внутреннего продольного свода стопы, вплоть до его полного отсутствия. Это часто сопровождается изменениями походки, болевыми ощущениями и мышечной утомляемостью. Клиническая картина может значительно варьироваться в зависимости от степени выраженности деформации. В лёгких случаях симптоматика может быть минимальной, тогда как в тяжёлых - наблюдаются стойкая боль в стопах, голенях и коленях, ограничение подвижности, быстрая утомляемость при ходьбе и развитие вторичных деформаций переднего отдела стопы и нижней конечности [65]. При выраженном продольном плоскостопии наблюдается заметное снижение расстояния от бугристости ладьевидной кости до плоскости опоры. Длительное существование деформации может привести к вторичным дегенеративным изменениям суставов.

Клинические проявления и жалобы при **приобретенной косолапости** зависят от степени выраженности деформации, ее ригидности и наличия сопутствующих неврологических нарушений. Приобретенная косолапость может протекать бессимптомно.

Боль является основным симптомом**,** она может локализоваться в разных отделах стопы: в переднем отделе стопы из-за развития метатарзалгии и когтеобразной деформации пальцев, по тыльной поверхности среднего отдела стопы из-за давления обуви и развития артрозных изменений с возникновением остеофитов, по подошвенной поверхности из-за контрактуры подошвенного апоневроза с возможным развитием плантарного фасциита и т.д. [31], [32], [38].

Пациенты с приобретенной косолапостью часто испытывают нестабильность при ходьбе, связанную с варусной установкой пятки, повышающей риск подворачивания стопы и повреждения наружных связок голеностопного сустава, смещением центра тяжести на передний отдел стопы, что нарушает равновесие и может вызывать шаткость походки и слабостью мышц стопы, затрудняющей поддержание устойчивости при ходьбе [3], [29], [66].

Помимо этого, фиксация стопы в инверсии (hindfoot varus) и пронации переднего отдела (forefoot pronation) снижает амортизацию и увеличивает риск повреждения суставов [66]. А смещение нагрузки на передний отдел стопы увеличивает риск образования мозолей и трофических нарушений [57].

При прогрессировании приобретенной косолапости возможно развитие следующих осложнений:

- Стресс-переломы пятой плюсневой кости – из-за смещения нагрузки на латеральный край стопы [67].
- Хронические растяжения и разрывы связок – в результате нестабильности стопы [66].
- Остеоартрит – из-за постоянной перегрузки суставов стопы [2].
- Илиотибиальный синдром – компенсаторное нарушение осанки при ходьбе, приводящее к боли в колене и тазобедренном суставе [31].

Основной жалобой пациентов с **синдромом свисающей стопы** является слабость в стопе, ее свисание при ходьбе, в результате чего походка становится неуверенной, возрастает риск

спотыкания и падений. Слабость разгибателей стопы и пальцев правой ноги может мешать пациенту управлять автомобилем (затруднен перенос стопы с одной педали на другую, а также управление сцеплением при наличии механической коробки передач). Если человек в полной мере не оценивает проблему, это обстоятельство создает условия для аварийных ситуаций на дороге. Функциональные нарушения, связанные со слабостью разгибания стопы и пальцев, могут касаться невозможности ускорять шаг и/или бегать, заниматься спортом. Стойкое онемение в зоне иннервации малоберцового нерва создает неприятные ощущения, но в большей степени пациенты акцентируют внимание на болезненных парестезиях и болевом синдроме [68].

Клинические симптомы компрессии общего малоберцового (ОМН), глубокого (ГМН) и поверхностного (ПМН) малоберцового нервов различаются. Нейропатия ОМН проявляется слабостью перонеальной группы мышц и нарушением чувствительности на переднелатеральной поверхности голени и тыльной поверхности стопы. На ранних сроках клиническая симптоматика нейропатии ПМН может возникать только при физической нагрузке. При нейропатии ПМН сила разгибателей большого пальца и стопы не изменена, однако может иметь место слабость в стопе при ее пронации. Чаще всего наблюдается снижение или изменение чувствительности на тыльной поверхности стопы и латеральной поверхности голени, первом межпальцевом пространстве, а также боль по переднелатеральной поверхности голени и тыльной поверхности стопы [69]. Клиническая картина нейропатии ГМН в основном представлена слабостью разгибателей стопы, длинного разгибателя пальцев и большого пальца, и короткого разгибателя пальцев. Также может наблюдаться боль в передней части голеностопного сустава, которая усиливается при физической активности и ношении тесной обуви.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния

Диагноз любой приобретенной деформации стопы устанавливается на основании:

1) жалоб (боль, деформация, ограничение движений в суставах стопы, голеностопном суставе);

2) анамнестических данных (указания на неврологические нарушения, семейный анамнез, травмы);

3) физикального обследования (данные клинического осмотра);

4) инструментального обследования (рентгенография, МРТ, КТ, ЭНМГ и т.д.).

2.1 Жалобы и анамнез

- Для постановки диагноза при оценке жалоб пациентов рекомендуется обращать внимание на: боль и ее локализацию, деформацию различных отделов стопы, ограничение амплитуды движений в суставах стопы и голеностопного сустава, нарушение опороспособности, наличие гиперкератозов, деформацию ногтевой

пластинки, затруднения с подбором обуви, наличие семейного или травматического анамнеза [63].

Уровень убедительности рекомендаций 2 (уровень достоверности доказательств – А)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется у всех пациентов в диагностических целях исследование местного статуса стопы [53], [70], [71]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Учитывая достаточно сложную анатомию и биомеханику стопы, физикальное обследование профильных пациентов представляет собой многокомпонентный комплекс осмотра, опроса и специальных диагностических тестов. Для облегчения восприятия и выделения наиболее важных аспектов далее информация разделена на отдельные блоки.

Непосредственная оценка первого луча стопы. Осматривают первый плюснефаланговый сустав, отмечая наличие бурсита и пальпаторно определяя точную локализацию болезненности и ее распространенность.

Определяя вальгусное отклонение первого пальца, необходимо оценить является ли вальгусная установка пальца следствием варусного отклонения первой плюсневой кости или же это деформация на уровне основной фаланги, которая может иметь свою собственную деформацию [71].

Исследуют движения в первом плюснефаланговом суставе (в норме они составляют 70-90º тыльного сгибания и 30º подошвенного сгибания). Оценивают любые ограничения движений для определения причины ограничений – была ли она связана с наличием остеофитов, наличием артроза сустава или является лишь следствием деформации и отсутствия конгруэнтности в суставе. Также на этом этапе оценивают боковую стабильность в первом плюснефаланговом суставе, в котором в норме не имеется движений в горизонтальной плоскости.

Исследование эластичности стоп проводят, пробуя руками сблизить головки первой и второй плюсневых костей. При первом типе эластичности сдавление стопы позволяет сблизить головки плюсневых костей и без трудностей сформировать поперечный свод стопы. При втором типе для сближения головок плюсневых костей необходимо было применять определенное усилие, а при третьем типе это было невозможно. По данным А.

А. Карданова с соавт. (2008) первый тип эластичности является наиболее неблагоприятным для отдаленных результатов оперативного лечения [53].

Непосредственная оценка малых лучей стопы. При оценке деформации переднего отдела стопы может быть рекомендован осмотр стоп в положении стоя, который позволяет оценить контакт малых пальцев с поверхностью. Дальнейшее обследование можно проводить в положении сидя или лежа.

Движения в межфаланговых суставах оцениваются при установленном угле в 90 градусов в голеностопном суставе, при этом пациент должен активно выполнять тыльное и подошвенное сгибание в плюснефаланговых суставах и суставах фаланг. Одновременно также можно оценить пассивные движения. Следует отметить, что существует высокая степень индивидуальной изменчивости амплитуды движений в суставах малых пальцев: суммарное тыльное сгибание варьирует от 45 до 90 градусов, а подошвенное — от 10 до 40 градусов, что зависит от подвижности отдельных суставов [72]. Также может быть полезна оценка стабильности плюснефаланговых суставов (вертикальная и горизонтальная) для определения тактики лечения.

Оценка голеностопного сустава и ахиллова сухожилия. Обращают внимание на симметрию лодыжек, наличие отека и наличие деформаций. Важно оценить ось всей нижней конечности, а не концентрировать внимание только на голеностопном суставе и стопе. Визуально можно оценить форму и симметричность ахилловых сухожилий. Пальпацию начинают с медиальной и латеральной лодыжек, затем переходят к передней капсуле голеностопного сустава. Проверяют зону медиального и латерального связочного комплекса, а также синдесмоз. Ахиллово сухожилие пальпируют по всей длине от места прикрепления к пяточному бугру до перехода в икроножную мышцу — оценивают наличие уплотнений, болезненности или крепитации. Оценивают амплитуду движений в голеностопном суставе: тыльное сгибание (дорзифлексия) — норма до 20°, подошвенное сгибание (плантифлексия) — норма до 45°, рекомендуется сравнивать результаты с противоположной конечностью. Проверка стабильности голеностопного сустава (тест переднего выдвижного ящика) может быть полезна для исключения сопутствующих повреждений связок. Как для приобретенной плоско-вальгусной деформации, так и для приобретенной косолапости может быть характерна контрактура ахиллова сухожилия. Для ее оценки рекомендовано выполнять тест Сильвершельда (Silfverskiöld). Варианты написания названия теста и перевода могут варьироваться в различных источниках.

Тест Сильвершельда (Silfverskiöld test) — это клинический манёвр, используемый для дифференциации контрактуры икроножной мышцы от более глубокой контрактуры всей

трехглавой мышцы голени или ахиллова сухожилия. Он особенно важен при оценке ограниченной дорзифлексии стопы (тыльного сгибания).

Проведение теста:

- Пациент находится в положении лёжа или сидя.
- Врач сначала сгибает колено пациента (чтобы выключить натяжение икроножной мышцы) и проверяет объём тыльного сгибания стопы.
- Затем врач выпрямляет колено и снова оценивает тыльное сгибание.

Интерпретация:

- Если дорзифлексия увеличивается при согнутом колене, но ограничена при выпрямленном — это указывает на изолированную контрактуру икроножной мышцы.
- Если дорзифлексия ограничена в обоих положениях — вероятна контрактура ахиллова сухожилия или всей трехглавой мышцы.

Оценка заднего отдела стопы. Пациента рекомендуется осматривать в положении стоя и лёжа. Сзади оценивают положение пяточной кости относительно оси голени: при вальгусной установке пятка отклонена кнаружи (характерно для плоскостопия), при варусной — внутрь. В положении на носках проверяют способность пятки переходить в инверсию — это называется тестом одностороннего подъема на носки: если инверсия отсутствует, это может свидетельствовать о дисфункции заднего большеберцового сухожилия или ригидной деформации. Оценивают объем движений в подтаранном суставе: в норме должно быть примерно 20–30° инверсии и 5–10° эверсии. Также оценивают симметрию ахиллова сухожилия и наличие деформации пяточной кости в зоне его прикрепления. Пальпируются подтаранный сустав, задний край пяточной кости, ахиллово сухожилие, зона прикрепления заднего большеберцового и длинного малоберцового сухожилий (а также сами сухожилия). Болезненность в подтаранном суставе может указывать на артроз, коалицию или перегрузку, особенно при плоской стопе. Также важно выявить возможное воспаление в зоне прикрепления ахиллова сухожилия.

Оценка среднего отдела стопы. Осматривают стопу в покое и при нагрузке: обращают внимание на выпячивание в области таранно-ладьевидного сустава (часто при плоскостопии), уплощение свода, асимметрию, приведение или отведение, пронацию или супинацию. Пальпация проводится вдоль медиального края — болезненность может указывать на воспаление, нестабильность или стрессовые повреждения. Мануально можно оценить стабильность в суставе Лисфранка. Медиальный продольный свод оценивают также с помощью теста Jack.

Jack тест – это клинический диагностический тест, используемый для оценки функционирования медиального продольного свода стопы и определения гибкости при плоско-вальгусной деформации стопы. Во время теста пациента просят стоять босиком, а затем врач пассивно поднимает (дорзифлексирует) большой палец стопы. При этом наблюдается за реакцией медиального свода: в норме или при гибком (функциональном) плоскостопии происходит его формирование или усиление, тогда как при ригидной (жёсткой) форме свод не поднимается.

Тест Колмана (Coleman block test) – это диагностический тест, используемый для оценки ригидности заднего отдела стопы при каво-варусной деформации стопы, вальгусной стопе, варусной стопе или плоско-вальгусной деформации. Он помогает определить, является ли варусная или вальгусная установка пятки первичной или вторичной по отношению к переднему отделу стопы [73].

Методика проведения теста Колмана: пациент в положении стоя ставит стопу на блок толщиной 2-3 см, который поддерживает только латеральный или медиальный край стопы и пятки, первый луч остается свободным, что устраняет его влияние на задний отдел стопы. Если положение пятки улучшается, деформация считается вторичной, связанной с подошвенным сгибанием первого луча. Если пятка остается в положении, деформация считается фиксированной, что указывает на ригидную деформацию[16].

Исследование походки. Это важная часть физикального обследования, она может начинается ещё до формального осмотра — с момента входа пациента в кабинет. Врач оценивает ритм, симметрию, шаговый цикл, использование вспомогательных средств, а также три фазы походки: касание пяткой (heel strike), опора (midstance) и отталкивание (toe-off). Нарушения могут проявляться укорочением шага, вынужденным положением стопы, асимметричной опорой или отсутствием переката.

Исследование кровеносных сосудов стоп. Сосудистый статус пациентов с заболеваниями стоп имеет важное значение, поэтому при осмотре исследуют пульсацию на артериях нижних конечностях вообще, и на стопах в частности, таких как: тыльная артерия стопы, задняя большеберцовая артерия, подколенная артерия. **Неврологическое исследование.** Сравнивают тактильную чувствительность на обеих стопах и голенях, тонус мышц обеих нижних конечностей по сравнению друг с другом.

Дерматологическое исследование. Обе ноги осматривают на предмет наличия повреждении или изъязвлений кожных покровов. Эластичность и тургор кожи сравнивают на обеих нижних конечностях. Осматривают подошвенные поверхности обеих стоп на предмет наличия гиперкератозов, после чего оценивают их размер, локализацию, плотность и болезненность.

Нужно отметить, что алгоритм физикального обследования может быть изменен в зависимости от каждой конкретной патологии и особенностей пациента. Также для каждой патологии регулярно появляются новые функциональные тесты, их выбор и использование остается на усмотрение врача.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные исследования играют вспомогательную роль в диагностике приобретенных деформаций стопы, но они могут быть полезны, когда у пациента предполагается наличие инфекционных, ревматологических или метаболических заболеваний, такие как сахарный диабет, ревматоидный артрит, подагра и остеомиелит.

Среди ключевых анализов у профильных пациентов следует выделить: общий (клинический) анализ крови (ОАК) для оценки воспалительного процесса, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (CRP) и исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) для оценки активности воспаления, а также определение содержания ревматоидного фактора в крови (РФ) и определение содержания антител к цитруллинированному виментину в крови (anti-CCP) — при подозрении на ревматоидный артрит. Исследования уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови необходимы для выявления или контроля диабета, особенно при наличии нейропатических деформаций (например, синдром Шарко). Повышенный уровень мочевой кислоты в крови может указывать на наличие у пациента подагры. Кроме того, могут быть показаны посевы и мазки, если подозревается инфекционный процесс. Хотя основная диагностика деформаций опирается на клиническое обследование и визуализацию (рентген, КТ, МРТ), лабораторные тесты могут дать важную дополнительную информацию и помочь в постановке диагноза [18, 74].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальная диагностика приобретенных деформаций стопы базируется на последовательном использовании различных методов аппаратной визуализации патологических изменений, начиная с рентгенографии, а при необходимости дополняя ее следует дополнять другими методами: КТ, МРТ, УЗИ и др.

Если у пациента имеется деформация только переднего отдела стопы, то необходимо выполнять рентгенограммы стопы в положении стоя (под нагрузкой) в прямой и в боковой проекциях. При необходимости их можно дополнить косой проекцией.

- При наличии деформации в среднем или заднем отделах, а также при комбинированных деформациях рентгенографию стопы в прямой проекции рекомендуется дополнить рентгенографией голеностопного сустава в прямой и боковой проекциях (в боковой проекции – с захватом стопы), а при необходимости

– также аксиальной проекцией заднего отдела стопы. Эти рентгенограммы также рекомендовано выполнять под нагрузкой [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *При отсутствии технической возможности допускается выполнение рентгенограмм без нагрузки, но в этих случаях следует учитывать, что они будут носить менее информативный характер.*

Правильное выполнение данных рентгенограмм позволяет измерить целый ряд показателей и углов, которые могут помочь в оценке деформаций, затрагивающих **средний и задний отделы стопы**, голеностопный сустав, например [76]:

- ***Угол Мири (Meary`s angle):***
  - *Норма: 0–5°*
  - *Полая стопа: угол более 5°, открытый к подошве; плоская стопа: угол более 5°, открытый к тылу стопы*
  - *Методика: измеряется угол между продольной осью таранной кости и осью первой плюсневой кости в боковой проекции [13], [50].*
- ***Угол Хибба (Hibb's angle):***
  - *Норма: 150°*
  - *Полая стопа: если угол >150°.*
  - *Методика: измеряется угол между осью пяточной кости и осью первой плюсневой кости в боковой проекции [14], [50].*
- ***Угол наклона пяточной кости (calcaneal pitch):***
  - *Норма: 17–25°.*
  - *Методика: измеряется угол между линией, проведенной по нижнему краю пяточной кости, и горизонтальной линией (поверхностью пола) в боковой проекции [15], [50].*
- ***Таранно-пяточный угол (talo-calcaneal angle):***
  - *Норма: 15–30°.*
  - *Методика: измеряется угол между осевыми линиями таранной и пяточной костей в боковой проекции [50], [51].*
- ***Угол наклона первой плюсневой кости (metatarsal declination angle):***
  - *Норма: 15–25°.*
  - *Методика: измеряется угол между длинной осью первой плюсневой кости и горизонтальной линией в боковой проекции [10], [52].*
- ***Угол наклона первой плюсневой кости (metatarsal declination angle):***
  - *Норма: 15–25°.*

- *Методика**:** измеряется угол между длинной осью первой плюсневой кости и горизонтальной линией в боковой проекции[10], [52].*

- ***Пяточно-кубовидный угол (ПКУ):** образован линией, проходящей по наружной поверхности пяточной области и линией, проходящей по наружной поверхности кубовидной кости. В норме эти линии практически параллельны или образуют небольшой угол. При развитии плосковальгусной деформации угол более 8°. Увеличение этого угла является признаком отведения переднего отдела стопы.*
- ***Угол таранно-ладьевидного соотношения (УТЛС):** измеряется в подошвенной проекции. Образуется пересечением линии, соединяющей крайние точки дуги суставной поверхности ладьевидной кости и линией, соединяющей крайние точки суставной поверхности головки таранной кости. В норме составляет 2–7°. Угол более 7° является признаком продольного плоскостопия и отведения стопы в суставе Шопара.*
- ***Угол между первой клиновидной и первой плюсневой (1К-1ПУ) костями:** оценивают по рентгенограммам, сделанным в прямой проекции. Образуется угол пересечением осей левой клиновидной кости и первой плюсневой кости. В норме угол составляет 162–168°. Увеличение угла показывает степень отведения стопы в суставе Лисфранка. При этом угол приближается к 180° и при дальнейшей деформации может достигать более 200°. При отведении стопы также происходит увеличение пяточно-кубовидного угла.*
- ***Угол между большеберцовой и таранной костями (ББ-Т)** оценивают в прямой проекции. Угол образуется между осью большеберцовой кости и перпендикуляром к линии, проведённой параллельно линии суставной поверхности таранной кости, которая образуется путём соединения крайних точек суставной поверхности таранной кости. В норме линии сливаются друг с другом (угол равен 0°). При угловых смещениях таранной кости угол увеличивается.*
- ***Угол между большеберцовой и пяточной костями (ББ-П):** образован между осью большеберцовой кости и осью бугра пяточной кости определяемых в прямой проекции. В норме угол от 3° до 7°. При вальгусном отклонении стопы в заднем отделе угол может увеличиваться до 15°. При угле наклона пяточной кости равной 0 и особенно при переходе наклона пяточной кости к отрицательным величинам значение ББ-П угла может резко увеличиться, достигая величины 45°. При вальгусном отклонении в голеностопном суставе величина угла ББ-П прямо пропорциональна увеличению угла ББ-Т.*
- ***Медиальный анатомический угол Шопарова сустава:** определяется в прямой проекции между линией Шопарова сустава и анатомической осью 2-й плюсневой кости. При отсутствии деформации среднего отдела стопы анатомическая ось 2-й плюсневой кости*

пересекает линию Шопарова сустава в ее центре под углом 90,3 (+3,9°), открытым медиально.

- ***Латеральный механический угол среднего отдела стопы:*** *определяется по рентгенограммам, сделанным в боковой проекции. При отсутствии деформации среднего отдела стопы механическая ось 1-й плюсневой кости пересекает линию блока таранной кости в ее задней точке под углом 23,4 (+3,02°).*
- ***Латеральный анатомический угол среднего отдела стопы:*** *определяется по рентгенограммам, сделанным в боковой проекции. При отсутствии деформации среднего отдела стопы анатомическая ось 1-й плюсневой кости пересекает линию блока таранной кости в точке, определяемой по формуле: (длина линии блока таранной кости) х (коэффициент 0,49) под углом 26,1 (+3,5°).*
- ***Латеральный угол заднего отдела стопы:*** *определяется по рентгенограммам, сделанным в боковой проекции. При отсутствии деформации заднего отдела стопы анатомическая ось паточной кости пересекает продолженную кпереди линию блока таранной кости в точке, определяемой по формуле: (длина линии блока таранной кости) х (коэффициент 1,87) под углом 17,7 (+5,1°).*
- ***Задний (аксиальный) большеберцово-пяточный угол:*** *определяется по рентгенограммам, сделанным в аксиальной проекции. При отсутствии деформации заднего отдела стопы анатомическая ось пяточной кости располагается кнаружи от анатомической оси большеберцовой кости до 10 мм и имеет вальгусное отклонение до 10°.*

Комментарии: *Могут использоваться и другие рентгенологические показатели, выбор определяется индивидуально в зависимости от компонентов деформации у конкретного пациента. Также в разных источниках литературы можно встретить небольшие отличия в методиках измерения и нормах углов.*

Рентгенологические параметры для **плоско-вальгусной деформации** подробно описаны в разделе Классификация.

- Для диагностики деформации **переднего отдела стопы** рекомендуется у всех пациентов выполнять рентгенографию стоп в двух проекциях. Все рентгенограммы рекомендуется выполнять с нагрузкой, так как разница между значением углов на рентгенограммах с нагрузкой, по сравнению с рентгенограммами без нагрузки, может достигать 20% [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *При отсутствии технической возможности – допускается выполнение рентгенографии без нагрузки и в специфических проекциях, но в этих случаях следует учитывать, что они будут носить менее информативный характер.*

Прямая проекция выполняется следующим образом: расстояние от рентгеновской трубки до обследуемой стопы должно быть равно 1 метру, что позволяет точно определить размеры плюсневых костей и делается под углом 15 градусов относительно вертикальной плоскости, что в конечном итоге позволяет получить строгую перпендикулярную проекцию к плюсневым костям, угол атаки которых, в среднем, равен 15 градусам относительно горизонтальной плоскости.

После выполнения рентгенограмм на них необходимо выполнить измерения величин, используемых для предоперационного планирования. Отмечаются следующие показатели, которые являются наиболее информативными для планирования оперативного лечения **переднего отдела стопы**:

1. Первый межплюсневый угол – угол между референтной линией первой плюсневой кости и референтной линией второй плюсневой кости (рис. 1). В норме он составляет от 0° до 14°. Увеличение значения этого угла обозначается как metatarsus primus adductus [77].
2. Угол вальгусного отклонения первого пальца стопы (Hallux abductus angle) – угол, образованный референтными линиями первой плюсневой кости и основной фалангой первого пальца (Рис. 1). В норме он составляет менее 16°. Деформация характеризуется как слабая при угле от 16° до 25°, средняя при угле от 25° до 35°, и тяжелая деформация с имеющимся подвывихом в первом плюснефаланговом суставе при значении угла более 35° [78].
3. Угол наклона дистальной суставной поверхности первой плюсневой кости (PASA) – этот угол формируется линией, проведенной параллельно эффективной суставной поверхности и перпендикуляром к референтной линии первой плюсневой кости [79]. В норме этот угол должен быть не более 8°

На ранних стадиях **ригидного большого пальца стопы** (**hallux rigidus)** рентгенологическая картина включает формирование остеофитов по дорсальной поверхности головки первой плюсневой кости. Также может неравномерно суживаться суставная щель первого плюснефалангового сустава. При поздних стадиях развития заболевания остеофиты отмечаются на всех поверхностях головки первой плюсневой кости, а также на основной фаланге, суставная щель часто не прослеживается.

Большинству пациентов с **синдромом свисающей стопы** требуется выполнять рентгенографию стоп и голеностопных суставов в двух проекциях с нагрузкой (если это возможно), а также аксиальные проекции пяточных костей. Рентгенография необходима для определения состояния суставов стопы и голеностопного сустава, т.к. при длительно

существующем синдроме свисающей стопы из-за неправильного перераспределения нагрузки происходит повреждения в суставах стопы.

Компьютерная томография (КТ) обеспечивает хорошую визуализацию костных структур и позволяет оценить сложные анатомические соотношения в трёх плоскостях, что важно при подозрении на скрытые костные аномалии или патологию мелких суставов стопы [80].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет важную, хотя и вспомогательную роль в диагностике приобретённых деформаций стопы у взрослых, особенно при сложных клинических случаях и планировании хирургического лечения. Например, в случае приобретенной плоской стопы, МРТ можно использовать для оценки состояния сухожилия задней большеберцовой мышцы, а также комплекса spring ligament [80]. МРТ-изображения позволяют достаточно точно визуализировать патологические изменения мягких тканей, включая дегенерацию сухожилий, изменения связок и даже суставного хряща [81].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) также играет скорее вспомогательную роль, но имеет ряд преимуществ – это неинвазивный, быстрый и экономичный метод, позволяющий проводить динамическую оценку мягкотканных структур, включая тесты с нагрузкой и активным движением [80].

При диагностике поражений периферических нервов информацию о точном расположении очага и морфологии поражения предоставляют методы нейровизуализации. Помимо магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-нейрографии в качестве неинвазивного и экономичного метода активно используется ультразвуковое исследование (УЗИ) нервов. Ультразвуковое исследование и МР-нейрография назначаются для более точного выявления зоны компрессии нерва, оценки состояния окружающих тканей (наличие остеофитов, гигром и др.), а также при нейрохирургической подготовке пациента [82].

Комментарии: *Принятие решения о назначении какого-либо из методов инструментальной диагностики остается за лечащим врачом в зависимости от каждого конкретного клинического случая.*

2.5 Иные диагностические исследования

Могут включать в себя оценку стояния и ходьбы пациента, стабилографию, динамометрию, подографию, плантографию, электронейромиографию. Следует отметить, что ни одно из этих диагностических исследований не является обязательным и в полной мере его необходимость должна оцениваться лечащим врачом.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение пациентов с приобретенными деформациями стоп (ПДС) должно начинаться по возможности на ранних стадиях прогрессирования патологии и продолжаться до излечения. Целями лечения являются: полное устранение или возможная коррекция приобретенных деформаций стоп, предотвращение прогрессирования патологии, стабилизация или улучшение функции пораженных суставов стоп и других важных анатомических структур, купирование или снижение выраженности болевого синдрома, улучшение качества жизни профильных пациентов, связанного со здоровьем. Следует учитывать, что в процессе лечения пациенты с ПДС нуждаются в постоянном динамическом наблюдении.

Варианты лечения включают консервативные (немедикаментозные и медикаментозные) методы, инъекционные хирургические манипуляции и хирургические вмешательства, выбор которых зависит от выраженности деформаций, стадии прогрессирования патологии и характера клинических проявлений [83, 84]

- Консервативное (неоперативное) лечение рекомендовано на всех стадиях развития ПДС, а оперативное лечение – преимущественно на поздних стадиях и при неэффективности консервативного лечения [85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *В некоторых случаях вариант и объем лечения у конкретного пациента может определяться не только стадией прогрессирования патологического процесса, выраженностью приобретенных деформаций и патологических изменений в анатомических структурах и тканях пораженных стоп, но и возрастом пациента, наличием у него сопутствующих заболеваний (коморбидностью), распространенностью (одно- или двусторонностью) поражения, биомеханическими взаимоотношениями элементов пораженных суставов стопы, а также деформациями или другими патологическими изменениями, локализующимися на более проксимальных сегментах нижней конечности [86, 87].*

3.1 Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с приобретенными деформациями стоп включает немедикаментозные методы и медикаментозную (фармакологическую) терапию.

Основными целями консервативного лечения пациентов с ПДС являются: предотвращение прогрессирования деформаций и патологических изменений в анатомических структурах и тканях стоп, эффективный контроль симптомов заболевания, прежде всего – болей в пораженных суставах, а также в других анатомических образованиях, сохранение и

улучшение их функции, купирование или снижение выраженности воспалительных и других патологических реакций и процессов [88].

Консервативное лечение при ПДС может быть показано при умеренных деформациях стоп, не требующих хирургического лечения или при отказе пациента от оперативного лечения, а также при наличии противопоказаний к выполнению операций. При этом следует предупредить пациента о том, что на данный момент нет ни одного метода консервативного лечения ПДС, при котором достигался бы достоверный и значимый положительный клинический эффект. Все представленные ниже методы консервативного лечения направлены исключительно на купирование или облегчение симптомов заболевания, а также на предупреждение его прогрессирования, но не устраняют его патогенетических причин и имеющихся деформаций.

3.1.1 Немедикаментозная терапия

- Всем пациентам рекомендована модификация спортивных/физических нагрузок и разгрузка пораженных стоп: исключение воздействия динамических и статических нагрузочных факторов (бег, длительная ходьба, прыжки, подъем тяжестей, пребывание в однообразной рабочей позе и т.п.); ношение обуви с хорошо амортизирующей подошвой; дополнительная опора при ходьбе на трость или костыль в руке, противоположной пораженной конечности [89, 191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: У *пациентов с ПДС частой причиной боли является наличие у них артрозных изменений в суставах стопы и, прежде всего, в первом плюснефаланговом суставе. Указанные изменения обычно развиваются вследствие нефизиологических функциональных нагрузок на указанные суставы, вызванных патологическими изменениями в суставных и параартикулярных тканях и соответствующими нарушениями биомеханических параметров. Использование трости и правильно подобранная обувь могут уменьшать функциональную нагрузку на суставы пораженных стоп и улучшать биомеханические показатели их функционирования, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома и к снижению функциональной недостаточности пораженных стоп.*

- Всем пациентам с ПДС могут быть рекомендованы физические упражнения с целью уменьшения болей в пораженных стопах, укрепления мышц нижней конечности, облегчения процесса ходьбы, улучшения возможностей самообслуживания и качества жизни в целом [90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с ПДС рекомендовано проведение занятий лечебной физкультуры при заболеваниях и травмах суставов, а также постизометрической релаксации мышц, гидрокинезотерапии при заболеваниях и травмах суставов и методик мануальной терапии при заболеваниях костной системы и суставов, показанных преимущественно на ранних стадиях прогрессирования приобретенных деформаций стоп для улучшения подвижности в пораженных и смежных суставах [92, 93,. 94, 95, 96].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Методики лечебной физкультуры (ЛФК) позволяют достичь укрепления задней большеберцовой мышцы и повысить стабильность первого плюснефалангового сустава, что может положительно сказаться на снижении выраженности патологических симптомов у пациентов с ПДС [96].*

- Рекомендовано проведение обучения пациентов с ПДС в интересах изменений их образа жизни и повышения комплаентности к назначенному лечению с учетом индивидуальных особенностей, проведение групповых или индивидуальных занятий, в том числе – посредством телефонных контактов. Такая работа может проводиться и с больными, и с их родственниками. Обучающие программы должны быть организованы на постоянной основе, а не в качестве разового мероприятия [97, 98, 192, 193, 194, 195].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *Основной целью программ обучения является повышение эффективности проводимого консервативного лечения путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Программы обучения оказывают положительное влияние на симптомы заболевания, улучшают функцию суставов, качество жизни профильных пациентов и их приверженность к лечению.*

- Рекомендовано назначение физиотерапевтических процедур преимущественно на начальных стадиях развития ПДС с целью уменьшения болей, улучшения кровоснабжения и метаболизма тканей пораженных стоп, усиления процессов регенерации, прежде всего, хрящевой ткани, повышения качества жизни пациентов. Рекомендовано курсовое воздействие магнитными полями (общая и локальная магнитотерапия), импульсным низкочастотным электромагнитным полем, воздействие ультразвуком при поражениях суставов стопы, а также проведение локальной криотерапии и электростимуляции мышц [99], [100], [101]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Выбор конкретной физиотерапевтической методики лечения зависит от стадии и выраженности клинической симптоматики рассматриваемой патологии, а также от наличия сопутствующих заболеваний (коморбидности).*

- Рекомендовано снижение веса пациентов с ПДС при наличии избыточной массы тела (BMI <25) [102, 103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам при ПДС рекомендовано по назначению лечащего врача использование индивидуальных и фабричных ортезов и стелек, а также специальной обуви, позволяющих перераспределить нагрузку в некоторых отделах пораженных стоп с целью уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения нарушенных биомеханических параметров [105, 106, 107, 108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Ортопедические стельки (готовые или индивидуальные) могут помочь в решении ряда лечебных задач обеспечивая: поддержку головки первой плюсневой кости; поддержку продольного свода стопы; устранение вальгусного или варусного положения среднего и заднего отделов стопы (при мягкой деформации); повышение амортизации пораженных стоп (особенно важно при ригидных деформациях); разгрузку определенных участков стопы для того, чтобы избежать формирования гиперкератозов и стрессовых переломов костей. Выбор конкретного ортеза или ортопедической обуви и стелек очень индивидуален и варьируется в зависимости от конкретной нозологической формы и степени прогрессирования ПДС. Они могут быть также применены в качестве временных средств при невозможности или нежелании пациента применять другие методы консервативного лечения.*

Сочетание методик консервативного лечения и длительность их применения может изменяться лечащим врачом в зависимости от динамики симптомов рассматриваемой патологии и особенностей конкретного пациента.

3.1.2 Медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение пациентов с приобретенными деформациями стоп, как и все консервативное лечение в целом, должно быть направлено, на облегчение страданий и, прежде всего, на снижение выраженности болевого синдрома, на предотвращение прогрессирования патологических изменений и сохранение важных анатомических структур и тканей, а также на улучшение качества жизни за счет купирования или снижения выраженности воспалительных и других патологических реакций и процессов в области пораженных стоп.

При назначении медикаментозного лечения пациентам с ПДС следует учитывать, что на сегодняшний день количество научных публикаций, отражающих результаты исследований различных фармакологических препаратов у пациентов с рассматриваемой патологией весьма ограничено, а по ряду направлений или в отношении отдельных весьма эффективных фармпрепаратов научные работы вообще отсутствуют. Поэтому, с учетом того, что болевые ощущения и вызывающие их патофизиологические реакции и патологические изменения тканей пораженных стоп, как правило, определяются артрозными изменениями в суставах стопы и прежде всего, в первом плюснефаланговом суставе, при назначении фармакотерапии пациентам с ПДС вполне обосновано следует ориентироваться на действующие отечественные клинические рекомендации по артрозам (остеоартриту) других суставов, в частности на – на «Коксартроз» и «Гонартроз». [109, 110].

Комментарии: *При наличии артрозных изменений в суставах стоп у профильных пациентов можно считать обоснованным назначение препаратов* из *группы симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД), которые по международной классификации лекарственных средств АТХ (Анатомо-терапевтическо-химическая классификация) относят к группе М01АХ – «Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты». Препараты этой группы считаются основой базисной фармакотерапии при остеоартритах (артрозах) разной локализации, так как обладают доказанными противовоспалительным и хондропротективным эффектами в отношении суставного хряща. При этом следует учитывать, что наиболее убедительной доказательной базой эффективности при артрозах (остеоартритах) обладают молекулы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, что отмечено в действующих отечественных клинических рекомендациях «Коксартроз» и «Гонартроз»* [109, 110].

- Пациентам с ПДС при умеренном и выраженном болевом синдроме для быстрого и эффективного уменьшения болей в пораженных суставах и сухожильно-мышечных структурах рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) с учетом коморбидности пациентов [86, 105, 106].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *Нет четких данных, подтверждающих целесообразность длительного использования НПВП при ПДС. Эти препараты следует использовать только для контроля боли, а при достижении значимого улучшения их следует отменять. В зависимости от клинической ситуации НПВП могут использоваться продолжительными или короткими курсами, а также в режиме «по требованию» для купирования обострений*

заболевания. Выбор лекарственного средства из этой группы для терапии у профильных пациентов должен осуществляться индивидуально с учетом фармакологических особенностей каждого препарата и коморбидности (сопутствующих заболеваний) конкретного пациента.

3.1.3 Медикаментозное сопровождение операций.

Периоперационная антибиотикопрофилактика

- В связи с отсутствием четкой доказательной базы за или против проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) при хирургическом лечении пациентов с приобретенными деформациями переднего отдела стопы в амбулаторных условиях без необходимости последующей госпитализации решение о проведении ПАП рекомендуется принимать индивидуально на основе наличия факторов риска ИОХВ у пациента, объеме планируемой операции и локальном протоколе медицинской организации [111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с наличием факторов риска развития ИОХВ (сахарный диабет, артериальная гипертензия, с переломами костей заднего отдела стопы, курение и др.) при хирургическом лечении пациентов с деформациями костей стопы в амбулаторных условиях без необходимости последующей госпитализации рекомендуется проведение периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) одной дозой [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *В недавнем метаанализе распространенности ИОХВ у пациентов, перенесших операции на стопе и голеностопном суставе установлено, что частота развития инфекционных осложнений значимо возрастала при наличии переломов задней поверхности стопы, сахарного диабета, артериальной гипертензии и курения [114]. При этом рандомизированное клиническое исследование показало, что продление ПАП в послеоперационном периоде при амбулаторном ведении профильных пациентов не влияет на частоту развития ИОХВ [113]. В целом, существующие различия в распространенности ИОХВ после операций на стопе в разных исследованиях обоснованы наличием различных факторов риска со стороны пациента, в связи с чем окончательное решение о назначении ПАП при выполнении остеосинтеза переломов костей стопы пациентам, не нуждающимся в госпитализации, принимает оперирующий врач.*

- Всем пациентам с деформациями костей стопы, которым в стационарных условиях планируется оперативное вмешательство, рекомендуется проводить ПАП инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) продолжительностью не более 24 часов [115].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)**.**

- Пациентам с деформациями костей стопы при выполнении операции с применением жгута кровоостанавливающего рекомендуется вводить антибактериальное средство системного действия с целью ПАП после его наложения [115, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *В соответствии с действующей в РФ нормативной документацией (СанПиН 3.3686-21) и клиническими рекомендациями[117] основными препаратами для ПАП при ортопедических операциях являются цефазолин**(средняя дооперационная доза – 2,0 г, разовая 1,0 г) или цефуроксим** (средняя дооперационная доза – 1,5 г, разовая 0,75 г), при непереносимости цефалоспоринов 1-го и 2-го поколения – #клиндамицин** (стартовая доза –0,9 г) или #ванкомицин** (стартовая доза – 1,0 г при массе тела до 80 кг, 1,5 г при массе > 80 кг) [186]. Последний также является препаратом выбора при риске развития инфекции, вызванной MRSA. С целью достижения эффективной концентрации антибактериального препарата системного действия в тканях и сыворотке крови в момент разреза кожи, антибактериальные препараты системного действия для профилактики ИОХВ следует вводить внутривенно в интервале от 30 до 60 минут до разреза кожи, при применении #ванкомицина** в течение 2 часов до разреза. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании показано, что введение антибактериального препарата системного действия с целью ПАП через 1 минуту после наложения жгута кровоостанавливающего продемонстрировало статистически значимое преимущество в плане снижения частоты ИОХВ, времени заживления ран и общей удовлетворенностью пациентов в сравнении с введением антибактериального препарата системного действия до наложения жгута кровоостанавливающего [116]. Максимальная продолжительность профилактического введения антибактериального препарата системного действия не должна превышать 24 часов после окончания операции. В большинстве случаев для эффективной профилактики достаточно одной дозы антибактериального препарата системного действия. В ряде случаев ПАП может не проводиться* [118, 119, 199]. *Дополнительные дозы могут быть оправданы при продолжительных (более 3 часов) операциях. Большие когортные исследования также показывают отсутствие необходимости продления ПАП после операциях на костях стопы более 24 часов [113].*

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)

- В связи с отсутствием четкой доказательной базы за или против проведения медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при хирургическом лечении пациентов с деформациями переднего отдела стопы решение о проведении фармакологической профилактики рекомендуется принимать индивидуально на основе наличия факторов риска ВТЭО у пациента, объеме планируемой операции и локальном протоколе медицинской организации [119, 120].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с деформацией переднего отдела стопы и с ВТЭО в анамнезе рекомендуется проводить медикаментозную тромбопрофилактику перед операцией и до восстановления двигательной активности [120].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Риск развития венозного тромбоза после хирургического лечения пациентов с деформациями костей переднего отдела стопы невысок и при отсутствии факторов риска составляет от 0 до 0,3. Риск ВТЭ после плановых операций на стопе и голеностопном суставе (исключая эндопротезирование и операции на ахилловом сухожилии) увеличивается более чем на 4% при наличии в анамнезе ВТЭ и 2 или более из следующих факторов риска: ожирение с ИМТ >30 кг/м^2, возраст >40 лет, сопутствующие заболевания, приём гормональных контрацептивов системного действия, постельный режим и недавние перелёты в течение 2 недель после любой операции [120]. Однако проспективное исследование, включающее пациентов с коррекцией вальгусной деформации первого пальца стопы, показало, что единственным значимым фактором риска развития венозных тромбозов по данным флебографии был возраст. Авторы считают, что для пациентов старше 60 лет может быть оправдана регулярная медикаментозная профилактика венозных тромбозов [119].*

3.2 Инъекционная терапия

- Пациентам с ПДС при наличии болевого синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими изменениями суставов, может быть рекомендовано внутрисуставное введение средств для замещения синовиальной жидкости*** на основе гиалуроновой кислоты [121, 122, 123, 124, 125, 126].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. *Внутрисуставное применение средств для замещения синовиальной жидкости*** на основе производных гиалуроновой кислоты может приводить к положительному клиническому эффекту различной степени выраженности, средняя*

продолжительность которого составляет 4 – 6 и более месяцев, сильно варьируя в зависимости от физико-химических характеристик конкретного медицинского изделия и клинических особенностей пациента. В случае использования этих препаратов в мелких суставах риск использования должен быть оценен лечащим врачом в полном объеме.

В отношении внутрисуставного введения глюкокортикоидов известно, что такие хирургические манипуляции оказывают выраженный противовоспалительный эффект при артрозных изменениях в суставах (при остеоартрите), однако сопряжены с высоким риском ускоренной деградации суставного хряща и развития вторичного остеонекроза в эпифизарных отделах костей, образующих суставы. Поэтому при лечении пациентов с ПДС целесообразно придерживаться рекомендаций в соответствующих разделах инъекционной терапии действующих клинических рекомендаций «Коксартроз» и «Гонартроз», согласно которым внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов должны выполняться не чаще, чем один раз в три месяца, а курсовое их внутрисуставное введение запрещено [109, 110].

- Может быть рекомендовано ведение обогащенной тромбоцитами плазмы в область боли при ПДС при развитии тендинитов и артрозов суставов стопы и голеностопного сустава при наличии инициативы со стороны пациента [127, 128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Может быть рекомендовано введение аутологичной стромально-васкулярной фракции в области боли при ПДС и/или аутоклеток красного костного мозга при наличии инициативы со стороны пациента [130, 131, 132].

Уровень убедительности рекомендаций *С* (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности инъекционного введения обогащенной тромбоцитами плазмы, аутологичной стромально-васкулярной фракции и/или аутоклеток красного костного мозга у пациентов с приобретенными деформациями стоп, а соответствующие точные показания к таким хирургическим манипуляциям к настоящему времени находятся на стадии разработки.*

3.2 Хирургическое лечение

Рекомендовано для достижения наилучшего клинического результата определять показания к хирургическому лечению в индивидуальном порядке с учетом характера деформации (нозологии), выраженности клинических проявлений, функциональных запросов пациента, основываясь на информации, приведенной далее [133, 134].

В обобщённом виде хирургическое вмешательство целесообразно при следующих условиях:

- выраженный болевой синдром, резистентный к комплексной консервативной терапии;

- прогрессирующее формирование или усугубление деформации стопы, приводящее к функциональной несостоятельности;
- выраженные косметические изменения, ограничивающие возможность подбора обуви и существенно снижающие качество жизни пациента;
- развитие осложнений, включая хронические язвенные дефекты, вторичные воспалительные процессы и нестабильность суставов;
- неэффективность или невозможность применения ортопедических методов коррекции, в том числе при отсутствии эффекта от комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения болевого синдрома.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Любая операция при **<u>вальгусном отклонении первого пальца стопы</u>** должна обеспечивать решение нескольких задач [135]:

1. Улучшение оси первой плюсневой кости;
2. Улучшение соотношений в первом плюснефаланговом суставе. Ряд вмешательств (но не все) направлен на увеличение амплитуды движений в первом плюснефаланговом суставе.
3. Восстановление опороспособности первого луча стопы.
4. Создание стабильности в первом плюснефаланговом суставе.

Комментарии: *Существует ряд оперативных вмешательств, выполняемых у пациентов с hallux valgus. Выбор зависит от выраженности деформации, функциональных запросов, анатомических особенностей, наличия сопутствующей патологии (например, ревматоидного артрита) и артрозных изменений в первом плюснефаланговом суставе. С учетом многообразия существующих хирургических методик и необходимости учета факторов пациента, не существует единого алгоритма выбора операции. Оптимальный метод лечения должен подбираться индивидуально. Ни один из методов лечения не может в полной степени профилактировать рецидив деформации, а также развитие артрозных изменений в первом плюснефаланговом суставе.*

Условно все корригирующие операции на первом луче стопы можно разделить на две большие группы с учетом затрагиваемых тканей стопы: операции на мягких тканях и операции на костных структурах.

<u>Операции на мягких тканях.</u> Операции на мягких тканях начали развиваться раньше, чем костные операции, в связи с тем, что при их исполнении не требуется специализированного инструментария и оборудования, которых не существовало на заре оперативной ортопедии. Изолированное использование какой-либо хирургической техники на мягких тканях возможно по строго индивидуальным показаниям. В случае тяжелой деформации, когда необходимо восстановить ось костей первого луча, их используют в сочетании с остеотомиями [53].

Операции на костях. Операции на костных структурах первого луча стопы классифицируют по локализации зоны вмешательства на резекционные артропластики первого плюснефалангового сустава, дистальные, диафизарные и проксимальные остеотомии первой плюсневой кости, артродез медиального плюснеклиновидного сустава, артродез первого плюснефалангового сустава, остеотомии основной фаланги первого пальца стопы. Эта классификация, впрочем, не исключает и другие зоны вмешательства, описываемые реже, чем вышеуказанные методики, и некоторые другие патентные операции.

Резекционная артропластика в области первого плюснефалангового сустава. Различные варианты резекционных артропластик подразумевают удаление части основной фаланги или 1 плюсневой кости. Например, при операции Шанца производят удаление до 1/3 основания основной фаланги первого пальца стопы, а в ходе операции Келлера-Брандеса - до 2/3 основной фаланги. Первым в нашей стране резекционную артропластику в области первого плюснефалангового сустава стал применять Я. М. Волошин (1936). С целью профилактики анкилоза в плюснефаланговом суставе J. D.Singley (1872) предложил заворачивать в сустав лоскут из капсулы сустава, в нашей же стране было предложено использовать в послеоперационном периоде вытяжение за ногтевую фалангу в течение 3 недель с целью создания неоартроза, в котором пространство между головкой плюсневой кости и фрагментом основной фаланги заполняется рубцом.

Несмотря на активное внедрение операций резекционной артропластики в нашей стране и получение относительно хороших результатов, имеются данные за потерю опороспособности головки первой плюсневой кости и подвывих первого пальца стопы, тугоподвижность и развитие деформирующего артроза в первом плюснефаланговом суставе [53]. Варианты резекционной артропластики в области 1 плюснефалангового сустава применимы, но требуют индивидуального определения показаний.

Дистальные остеотомии первой плюсневой кости. В настоящий момент предложено большое количество вариантов дистальных остеотомий, каждая из которых применима у пациентов с hallux valgus. Одной из широко используемых дистальных остеотомий первой плюсневой кости является шевронная остеотомия. Выполнение распилов под разными углами позволяет, помимо латерализации головки первой плюсневой кости, производить ее плантаризацию и ротацию. S.Sarrafian et al., (1985) в своем исследовании указывал, что среднее значение ширины первой плюсневой кости в области дистального метаэпифиза составляет 15 мм, что рекомендуется учитывать при планировании выполнения дистальных остеотомий. Как и с прочими методами, определение показаний должно быть строго индивидуально с учетом возраста пациентов для профилактики прогрессирования артроза

или асептического некроза головки плюсневой кости в условиях снижения кровообращения.

Диафизарные остеотомии первой плюсневой кости. Наибольшее количество оперативных вмешательств по поводу вальгусного отклонения первого пальца стопы предложено именно на уровне диафиза первой плюсневой кости. Самой часто выполняемой диафизарной остеотомией является остеотомия Scarf, которая в отличие от шевронной остеотомии, имеет три плеча остеотомии, и, соответственно, предполагает больший разрез и мобилизацию мягких тканей [136], [137]. Манипулировать фрагментами с тремя плоскостями касания между собой более сложно, но, как и в случае шевронной остеотомии, она предоставляет возможность смещать фрагменты этой кости в трех плоскостях. По данным S.Smith (2012), остеотомия Scarf позволяет устранять больший межплюсневый угол, чем шевронная остеотомия, за счет большего контакта костных фрагментов и, соответственно, большего возможного латерального их смещения, что может использоваться в ходе предоперационного планирования [138].

Вмешательства на проксимальном отделе первой плюсневой кости. Вмешательства на проксимальном отделе первой плюсневой кости дают возможность коррекции положения первого луча стопы при выраженной деформации и угле между первой и второй плюсневыми костями, превышающем 30 градусов [53]. Некоторые исследователи считают этот критерий ключевым для обоснования проведения проксимальной остеотомии [73]. Корректно выполненные вмешательства на проксимальном отделе первой плюсневой кости могут применяться и демонстрируют хорошие результаты при любом угле отклонения, но зачастую требуют большого опыта врача-хирурга и технической оснащенности, поэтому не нашли широкого распространения при Hallux valgus малой и средней степени.

Впервые проксимальную остеотомию с удалением костного клина с латеральной стороны описал M. Loison (1901). Удаление костного клина позволяло одновременно с коррекцией деформации укоротить первую плюсневую кость. В 1992 G.W. Patton и J.E. Zelichowski предложили не пересекать медиальную костную пластинку, что позволило увеличить стабильность остеотомии и увеличить плотность контакта костных фрагментов, что сводило к минимуму вероятность несращения [139].

Проксимальную остеотомию, при которой происходит открытие клина кнутри, впервые описал J. Trethowan в 1923 году, в образующийся дефект автор предлагал укладывать трансплантат из удаленного экзостоза головки первой плюсневой кости [139].

Для предотвращения возможных осложнений проксимальных остеотомий, таких как несращение, миграция костных фрагментов, гиперкоррекция, необходимо выполнять

тщательное планирование и добиваться стабильной фиксации костных фрагментов, а при необходимости использовать внешнюю иммобилизацию [140].

Одним из вариантов коррекции hallux valgus, демонстрирующим хорошие результаты при наличии гипермобильности первого луча, является артродез медиального плюснеклиновидного сустава, предложенный предложенный P.W. Lapidus в 1934 году. Операция Лапидуса, в отличии от дистальных и диафизарных остеотомий первой плюсневой кости, предполагает исключение нагрузки на оперированную конечность в послеоперационном периоде, что может рассматриваться пациентами как недостаток методики [141, 142].

Артродез первого плюснефалангового сустава. Артродез первого плюснефалангового сустава может быть использован для коррекции вальгусного отклонения первого пальца с хорошим долгосрочным результатом и низким риском рецидива деформации. Ограничением применения являются функциональные особенности, связанные с отсутствием движений в плюснефаланговом суставе. Методика может применяться у всех пациентов по индивидуальным показаниям (функциональные запросы пациента и обязательное информирование о последующем отсутствии движений в первом плюснефаланговом суставе). Оптимально применение артродеза первого плюснефалангового сустава у пациентов старшей возрастной группы, при выраженных деформациях, наличии сопутствующей патологии, увеличивающей риск рецидива (например, ревматоидный артрит) и остеоартрозных изменений сустава.

Остеотомии основной фаланги первого пальца стопы. Наиболее распространенным из таких вмешательств является клиновидная остеотомия основной фаланги по Akin, позволяющая исправить деформацию самой фаланги, скорректировать вальгусную деформацию на уровне межфалангового сустава или быть дополнением к основной операции на первой плюсневой кости с целью достижения лучшего косметического эффекта.

Все операции на первом луче стопы при лечении **ригидного большого пальца стопы (hallux rigidus)** можно разделить на две большие группы, разделенные по отношению к сохранению первого плюснефалангового сустава: операции с сохранением сустава и операции с его удалением.

Операции, сохраняющие первый плюснефаланговый сустав. Такие оперативные вмешательства применяются лишь на I-II стадиях развития артроза и могут выполняться, как на основной фаланге, так и на первой плюсневой кости:

1. Операция Кесселя-Бонни описана в 1958 и заключается в клиновидной остеотомии основной фаланги, основание клина которой обращено к тылу. Применяется на ранних

стадиях заболевания, когда еще нет выраженных повреждений хряща, а основная жалоба состоит в болезненном тыльном сгибании в первом плюснефаланговом суставе. При выполнении этой остеотомии происходит изменение плоскости движения в первом плюснефаланговом суставе и соответственно увеличивается тыльное сгибание при ходьбе [143].

2. Операция Уотермана (1927) [143]. Выполняется клиновидная остеотомия с клином, обращенным к тылу (аналогично операции Кесселя-Бони) на уровне дистального метаэпифиза первой плюсневой кости. Изменение плоскости движений также позволяет увеличить амплитуду движений. Эта операция противопоказана при Metatarsus primus elevatus.

3. Если у пациентов с артрозом первого плюснефалангового сустава имеется гипермобильность в медиальном плюснеклиновидном суставе необходимо выполнять операцию артродеза первого плюснеклиновидного сустава, предложенную P.W. Lapidus в 1934 году с установкой первой плюсневой кости в положении подошвенного сгибания. Создание большего подошвенное сгибание первого плюснефалангового сустава позволяет увеличить способность фаланги к тыльному сгибанию во время пропульсивной фазы шага [144].

4. При наличии у пациента относительно длинной первой плюсневой кости оптимальным способом является укорачивающая остеотомия первой плюсневой кости, выполненная любым известным способом.

5. Хейлэктомия описана DuVries в 1965 году. Иссечение части остеофитов иногда называют "чисткой сустава". Вмешательство осуществляется удаления медиального, латерального и дорсального остеофитов головки первой плюсневой кости, которые препятствуют тыльному сгибанию основной фаланги первого пальца [145].

После выполнения хейлэктомии необходима ранняя разработка движений в суставе (обычно от 7 до 10 дней), что является преимуществом данной операции.

Операции, не сохраняющие первый плюснефаланговый сустав. Такие оперативные вмешательства применяются II-III стадиях развития артроза:

1. Резекционная артропластика – операция Келлера-Брандеса, когда удаляется до 2/3 основной фаланги. Первым в нашей стране стал применять эту операцию Я.М.Волошин (1936) [139, 146].

2. Эндопротезирование первого плюснефалангового сустава. Операция может применятся при наличии технической возможности и полной информированности пациента о возможных осложнениях и последствиях.

3. Артродез первого плюснефалангового сустава. Несмотря на то, что артродез лишает первый плюснефаланговый сустав движений, он стабилизирует медиальную колонну стопы и позволяет полноценно переносить вес тела через передний отдел стопы в шаге.

Операции по поводу деформаций малых пальцев также можно разделить на вмешательства на мягких тканях и вмешательства на костях.

Вмешательства на мягких тканях в большинстве своем направлены на восстановление нарушенного сухожильно-мышечного баланса и стабильности суставов, к ним можно отнести манипуляции с сухожилиями сгибателей и разгибателей пальцев и манипуляции с подошвенной пластинкой плюснефалангового сустава. Для малых пальцев характерно более частое использование данных видов операций в изолированном виде, чем для большого пальца, но они также часто являются дополнением комплексного реконструктивного вмешательства на переднем отделе стопы.

Допускается выполнение полного пересечения сухожилий на различных уровнях, удлиняющих и укорачивающих тенотомий, тенодезов и транспозиций. Они могут быть выполнены как открыто, так и с применением чрескожных и малоинвазивных методик. В некоторых случаях может потребоваться использование якорных фиксаторов из различных материалов.

Тенотомия и тенодез. Пересечение или удлинение сухожилий сгибателей (обычно длинного или короткого сгибателя пальцев) с последующим их перенаправлением или фиксацией к разгибательному аппарату для коррекции сгибательной контрактуры. Тенотомия и тенодез длинного и короткого сгибателей пальцев к разгибательной капсуле были впервые описаны Тейлором в 1951 году [147]. Вариации этой процедуры сейчас широко используются для лечения молоткообразных пальцев. Barbari и Brevig выполнили эту процедуру на 39 гибких когтеобразных пальцах и достигли 84% удовлетворенности пациентов [148].

Транспозиция сухожилий. Транспозиция сухожилия длинного сгибателя пальца была внедрена G.R. Girdlestone и R.G. Taylor [54] и заключалась в переносе сухожилия в виде двух ножек с медиальной и латеральной сторон основной фаланги пальца на тыл и фиксации их узловыми швами под сухожилиями разгибателей, достигая опускания пальца. Losa и соавт. провели мета-анализ 515 переносов сгибателя на разгибатель для деформаций малых пальцев и обнаружили удовлетворённость пациентов на уровне 87% [149]. В способе B. Bavarian [20] также применяются перенос сухожилия длинного сгибателя пальца на тыл пальца [150]. Известны также способы транспозиции сухожилий разгибателей для устранения деформации малых пальцев стопы [151].

Восстановление или укрепление подошвенной пластинки. С учетом значимости повреждения подошвенной пластинки капсулы плюснефалангового сустава в патогенезе

молоткообразной деформации пальцев стопы целесообразно её восстановление. Существуют хирургические методы реконструкции подошвенной пластинки, позволяющие устранить вывихи в плюснефаланговых суставах, однако они требуют специализированных устройств и дорогостоящего оборудования. Кроме того, при значительной деструкции пластинки применение данных методов становится невозможным [152].

Вмешательства на костях. Различные варианты остеотомий плюсневых костей используют до настоящего времени при лечении молоткообразной деформации пальцев стопы для укорочения плюсневой кости, коррекции параболы Лельевра, выведения из-под нагрузки головки плюсневой кости, устранения тыльного отклонения пальца в плюснефаланговом суставе [27]. Их также как и в случае с первой плюсневой костью можно разделить на дистальные (субкапитальные) [153], [154], диафизарные и проксимальные. В случаях, когда у пациента есть артрозные изменения в плюснеклиновидных суставах, есть выраженное отклонение плюсневых костей рекомендуется выполнение артродезов на уровне сустава Лисфранка. В случаях с выраженной ригидной молоткообразной деформацией (особенно у пациентов с системными реактивными артритами) может быть рекомендовано выполнение резекционных вмешательств на уровне плюснефалангового сустава (резекции головки плюсневой кости, основания проксимальной фаланги или их сочетание).

Для устранения молоткообразной деформации очень часто требуются вмешательства на основной фаланге пальца или на проксимальном межфаланговом суставе. Это в первую очередь направлено на устранение сгибательной контрактуры. К вмешательствам на самом проксимальном межфаланговом суставе можно отнести: резекционную артропластику, например, операцию Hohmann (резекцию головки проксимальной фаланги), артродезирование, а также эндопротезирование. К вмешательствам на фаланге можно отнести различные виды ее остеотомий, которые чаще всего направлены на ее укорочение. Дополнением к любому вмешательству на пальцах может стать иссечение гиперкератозов, что позволит не только достигнуть более эстетичного результата, но и улучшить клинико-функциональный результат.

Комментарии: *Сочетание методик может варьироваться в зависимости от каждого конкретного клинического случая, главная цель – решение задач оперативного лечения. Многие из вышеописанных операций требуют использования фиксации, которая может быть внутренней и/или внешней.. Возможно использование внешней фиксации в сочетании с внутренней, либо переход с одной на другую. Выбор метода фиксации остается на усмотрение врача-хирурга. Большинство рассматриваемых оперативных методик может быть выполнено открыто или чрескожно с использованием малоинвазивных*

техник [153], а также в их сочетании. Способа выполнения операции определяется индивидуально в зависимости от выраженности деформации, предпочтений и опыта врача-хирурга. Допускается выполнение корригирующих вмешательств на двух стопах одновременно.

Для **плоско-вальгусной деформации** набор хирургических методов, их сочетание и объем вмешательства определяются степенью деформации.

При I степени наиболее частым видом операции является подтаранный артроэрез. Это малоинвазивная операция, в основе которой лежит экзогенное ограничение движений в подтаранном суставе. Эту операцию выполняют с помощью имплантата, помещенного в таранный синус. Подтаранный имплантат играет роль механически ограничивающего приспособления, устраняющего патологическую амплитуду движений в подтаранном суставе, что, в свою очередь, уменьшает избыточные движения в таранно-ладьевидном суставе и устраняет ротацию таранной кости относительно пяточной, а также эверсию последней. Наличие в суставе контрактуры является показанием к пластике ахиллова сухожилия.

При деформации II степени чаще всего подтаранный артроэрез сочетают с тенопластикой сухожилия ЗББМ.

Для коррекции деформации III-а степени обычно выполняют следующие вмешательства:

– подтаранный артроэрез (пациентам до 40 лет) или медиализирующая остеотомия пяточной кости (пациентам старше 40 лет);

– удлинение ахиллова сухожилия путем полного или частичного рассечения сухожилия икроножной мышцы и укрепление СЗББМ путём транспозиции СДСПС на ладьевидную кость и сшивание с СЗББМ.

– проксимальная остеотомия первой плюсневой кости с ее низведением.

При III-b степени деформации, как правило, производят медиализирующую остеотомию пяточной кости, удлинение ахиллова сухожилия путем полного или частичного рассечения сухожилия икроножной мышцы и артродез таранно-ладьевидного сустава. Для устранения супинации переднего отдела можно производить проксимальную остеотомию первой плюсневой кости или первой клиновидной с низведением плюсневой кости (операция Cotton).

При IV степени деформации могут быть выполнены следующие оперативные пособия:

– двухсуставной артродез: подтаранного сустава, таранно-ладьевидного сустава с устранением вальгусной деформации (при удалении ладьевидной кости – таранно-клиновидный артродез);

– трехсуставной артродез: операции, выполняемые при двухсуставном артродезе, дополненные расклинивающим артродезом пяточно-кубовидного сустава;

– коррекция супинации переднего отдела: остеотомия первой клиновидной кости – операция Cotton (при выраженной степени в комбинации с артродезом клино-плюсневого сустава);

При деформации на уровне среднего отдела стопы при плоско-вальгусной деформации можно выполнять артродез сустава Лисфранка и (или) остеотомию пяточной кости по Эвансу.

Остеотомия пяточной кости по Эвансу — это хирургическая процедура, при которой проводится линейное рассечение переднелатеральной части пяточной кости с последующим введением костного трансплантата для удлинения латеральной колонны стопы.

При наличии выраженных артрозных изменений в голеностопном суставе, следует подходить к оперативному лечению, как при его изолированной патологии.

Комментарии: *Описанные операции представляют не весь спектр существующих и применяемых хирургических методов. Из-за большой вариабельности деформации выбор методов хирургического лечения всегда индивидуален и определяется лечащим врачом. В ряде ситуаций возможно выполнение операций чрескожно, а также возможно применение аппаратов внешней фиксации с коррекцией деформации во времени. Послеоперационное ведение определяется индивидуально.*

- Оперативные вмешательства при **приобретенной косолапости** (каво-варусной деформации) рекомендуется выполнять при следующих ситуациях:
    1. Прогрессирующая деформация стопы, вызывающая функциональные нарушения [155, 156].
    2. Сильный болевой синдром, устойчивый к консервативному лечению [157], [158, 159].
    3. Рецидивирующие растяжения голеностопного сустава и нестабильность стопы.
    4. Язвенные поражения кожи, вызванные неравномерной нагрузкой.
    5. Неэффективность ортопедической коррекции [160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Выбор хирургического вмешательства определяется компонентами и ригидностью деформации. Хирургические методы редко применяются изолированно; выбор комбинации определяется индивидуально лечащим врачом с учётом деформации.*

- *Корригируемая (мягкая) форма — преимущественно мягкотканные операции.*
- *Ригидная форма — чаще костно-суставные вмешательства.*

Тенотомии и удлинение сухожилий – эти методы направлены на ослабление чрезмерного тонуса мышц и восстановление равновесия между мышцами-антагонистами, к ним можно отнести:

- Удлинение ахиллова сухожилия – применяется при выраженной эквинусной установке стопы, в том числе, как компонент других вмешательств [161, 162].
- Удлинение задней большеберцовой мышцы и сгибателей пальцев – используется для устранения приведения и супинации стопы и устранения когтеобразной деформации пальцев [157].

Транспозиции сухожилий – применяются для перераспределения тяги сухожилий и улучшения положения стопы, например:

- Транспозиция передней большеберцовой мышцы (SPLATT – split anterior tibialis tendon transfer) – позволяет сбалансировать тягу инверторов и эверторов стопы, улучшая положение при ходьбе; в ходе операции сухожилие разделяется продольно, одна из частей остается интактной, а вторая - подшивается к сухожилию третьей малоберцовой мышцы или короткой малоберцовой мышцы, чтобы усилить эверсию стопы [162, 163].
- Латерализация сухожилия передней большеберцовой мышцы – позволяет устранить супинацию среднего и переднего отделов стопы.
- Пересадка сухожилия длинной малоберцовой мышцы на сухожилие короткой малоберцовой мышцы или на латеральную клиновидную кость используется для коррекции варусной установки стопы [2, 162].

Остеотомии могут применяться для устранения компонентов деформации стопы при хорошем состоянии суставов. Например, для устранения варусной установки заднего отдела стопы может быть использован вариант остеотомии пяточной кости (остеотомия Dwyer).

Также к методам хирургического лечения данной группы пациентов можно отнести:

- Рассечение подошвенного апоневроза.
- Артродезирование суставов.
- Нейроортопедические методы применяются для снижения мышечной спастичности и улучшения функционального состояния. Селективная нейротомия – рассечение двигательных ветвей большеберцового нерва, что снижает гипертонус (выполняется по индивидуальным показаниям) [158].

Выбор метода оперативного лечения такой комплексной патологии, как **синдром свисающей стопы**, часто является очень сложной задачей. В настоящий момент существует ряд оперативных вмешательств, наиболее часто выполняемых при

рассматриваемой патологии. Выбор оперативного вмешательства зависит не только от выраженности деформации, а также от функциональных запросов пациента, его анатомических особенностей, наличия сопутствующей патологии и артрозных изменений в голеностопном суставе и суставах стопы. С учетом многообразия существующих хирургических методик и необходимости учета факторов пациента, не существует единого и общепризнанного алгоритма выбора операции. А оптимальный метод лечения должен подбираться индивидуально. При компрессии ОМН в случае неэффективности консервативной терапии или при выраженном неврологическом дефиците хирургическая декомпрессия является основным методом лечения [69]. Декомпрессию нерва проводят путем рассечения 2 слоев фасции, окружающей нерв, проксимально и дистально по отношению к головке малоберцовой кости, где чаще всего происходит сдавление [164], [165, 166]. При компрессии ГМН на уровне переднего мышечного ложа голени рассматривается хирургическое лечение открытым или артроскопическим доступом.

Хирургический подход включает разрез на тыльной поверхности стопы и высвобождение нерва в области нижнего удерживателя разгибателей [167]. При неэффективности консервативного лечения в среднем в течение 6–12 мес. или ранее при выраженном неврологическом дефиците, а также при неэффективности декомпрессии или травме малоберцового нерва рассматривается проведение пластики нерва. В 2018 г. был выполнен метаанализ публикаций и исследований, посвященных пластике малоберцового нерва при его компрессии [168]. В качестве донора был выбран большеберцовый нерв или ветви поверхностного малоберцового нерва. Исследования, включенные в метаанализ, показали разные результаты [168]. Другим видом хирургического лечения является пересадка сухожилий. При нейропатии малоберцового нерва заднюю большеберцовую мышцу перемещают через межкостную мембрану и фиксируют к клиновидной кости стопы [169]. Однако техника пересадки может варьировать в зависимости от слабости мышц [169]. Данный метод выполняется при наличии полных движений в голеностопном суставе и суставах стопы.

- Всем пациентам рекомендуется после пересадки сухожилия носить иммобилизирующий ортез или гипсовую повязку с целью обеспечения стабильности в течение 6 недель [170].

Уровень убедительности рекомендаций: С (уровень достоверности доказательств – 5).

Еще одним методом хирургического лечения слабости тыльных сгибателей стопы, в том числе вследствие поражения малоберцового нерва, является артродез голеностопного сустава. Данный метод выполняется, например, при посттравматических повреждениях нерва и деформациях в области стопы и голеностопного сустава, когда происходит

значимое снижение амплитуды движения. Суть вмешательства состоит в обеспечении стабильности голеностопного сустава и восполнения опорной функции [171].

Комментарии: *Сочетание методик может варьироваться в зависимости от конкретного клинического случая, главная цель – решение задач оперативного лечения. Многие из вышеописанных операций требуют использования внутренней и/или внешней фиксации. Возможно использование внешней фиксации в сочетании с внутренней, либо переход с одной на другую. Выбор метода фиксации остается на усмотрение врача-хирурга. Большинство рассматриваемых оперативных методик может быть выполнено открыто или чрескожно с использованием малоинвазивных техник [171], а также в их сочетании. Способ выполнения операции определяется индивидуально в зависимости от выраженности деформации, предпочтений и опыта врача-хирурга*

3.3 Обезболивающая терапия

Общие принципы и подходы к обезболиванию у взрослых пациентов с приобретенными деформациями стоп изложены ранее в разделе 3.1.2 – «Медикаментозная терапия».

- Пациентам с ПДС при необходимости оперативного лечения рекомендуется обеспечить полноценное обезболивание, с применением различных подходов мультимодальной аналгезии, что может включать парентеральное назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП), парацетамола**, опиоидов и/или проведение местной инфильтрационной анестезии [187, 188, 189, 190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В*ыбор лекарственных препаратов зависит от степени выраженности приобретенных деформаций стопы, а также от интенсивности болевого синдрома и может включать в себя назначение НПВП, парацетамола**, опиоидов как в монотерапии, так и в виде* м*ультимодальной аналгезии (ММА), которая представляет собой использование нескольких анальгетиков с разным механизмом действия и нефармакологических вмешательств, направленных на воздействие на периферические и/или центральные участки нервной системы [172]. В качестве адъюванта на фоне проведения ММА можно использовать однократное внутривенное введение #дексаметазона** в дозе 1,25-20 мг в периоперационный период, который дает значимое снижение болевого синдрома [189]. Необходимо помнить об ограниченной двумя сутками длительности применения парентерального введения большинства НПВП (кеторолак**, кетопрофен**, диклофенак**), что требует своевременного перевода пациента на пероральный прием препаратов или смены препарата, или согласования дальнейшего применения с врачебной комиссией. Конкретный выбор способа местной анестезии и*

лекарственных средств осуществляет лечащий врач индивидуально в соответствии с особенностями пациента, локальными протоколами и оснащением ЛПУ.

3.4 Диетотерапия

На момент создания клинических рекомендаций специфическая диетотерапия для пациентов с приобретенными деформациями стоп не разработана и не предложена.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

В настоящем разделе представлены принципы и подходы к медицинской реабилитации взрослых пациентов с приобретенными деформациями стопы, перенесших хирургическое лечение. Соответствующие реабилитационные подходы у профильных пациентов, получающих консервативное лечение, представлены в настоящих клинических рекомендациях в разделе 3.1.1 – Немедикаментозная терапия.

Целью реабилитации больных после оперативных вмешательств является полноценное функциональное, социально-бытовое и профессиональное восстановление. Реабилитация включает в себя медицинскую реабилитацию, или восстановительное лечение, социальную реабилитацию, направленную на социально-бытовую адаптацию, и профессиональную реабилитацию, которая состоит из профессиональной ориентации, профессионального образования и профессионально-производственной адаптации [175].

Реабилитация больных рассматриваемого профиля основана на общеизвестных принципах реабилитации после проведенного хирургического лечения по поводу патологии опорно-двигательной системы: раннее начало на фоне достижения у пациента адекватного уровня аналгезии за счет мультимодального использования как различных фармакологических средств, так и немедикаментозных методов, непрерывность, последовательность, комплексность, а также индивидуальный подход в проведении лечебных мероприятий [176].

- После выполненных в стационаре оперативных вмешательств взрослым пациентам с приобретенными деформациями стоп рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий (услуги по медицинской реабилитации пациента с деформацией нижних конечностей, услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеванием опорно-двигательной системы) в отделениях медицинской реабилитации, в амбулаторно-поликлинических организациях, санаториях или на дому [175, 176, 177, 178, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Послеоперационное ведение пациентов всегда должно иметь индивидуализированный характер и зависит как от выполненного оперативного вмешательства, так и от состояния конкретного пациента с учетом имеющейся у него сопутствующей патологии.*

- Реабилитационные мероприятия рекомендовано начинать в стационаре сразу после оперативного вмешательства и продолжать их на всем протяжении периода госпитализации (первый этап реабилитации). После выписки из стационара при необходимости целесообразно продолжать восстановительное лечение (если есть возможность) в реабилитационных отделениях (второй этап реабилитации), а заканчивать – в условиях отделений медицинской реабилитации дневного стационара, санатория, амбулаторно-поликлинической медицинской организации или на дому (третий этап реабилитации) [175, 176, 177, 178, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: *Весь курс послеоперационного восстановительного лечения состоит из трех периодов (раннего: 0 – 4 неделя и позднего (4 – 8 неделя) послеоперационных периодов), и восстановительного периода (8 – 12 неделя). Во всех указанных периодах послеоперационной реабилитации большое значение имеет ЛФК (лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов) [180, 181] и проведение массажа (массаж стопы и голени) [181].*

- Рекомендовано применение физиотерапевтического лечения в рамках реабилитации в послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний у отдельных категорий профильных пациентов [175, 176, 177, 178, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Задачи физиотерапии в раннем периоде - воздействие физическими факторами с целью получения анальгетического, противовоспалительного, противоотечного, репаративно-регенераторного эффектов в заинтересованных тканях оперированной конечности. С этой целью при клинической необходимости можно использовать широкий арсенал современных методов физиотерапии, с учетом факторов коморбидности пациента. В литературе описываются как классические методики физиотерапии [178], так и современные высокоэнергетические методы: экстракорпоральная ударно-волновая терапия [182], [183], а также контактная диатермия, (воздействие высокочастотным электромагнитным током - индуктотермия) имеющие высокую эффективность.*

В позднем послеоперационном и восстановительном периодах важной задачей является предотвращение развития рубцов, что достигается применением как классических физиотерапевтических факторов [178] так и современных способов физиотерапевтического воздействия, в частности, экстракорпоральной ударно-волновой терапией [184], [185]. Для увеличения амплитуды движения может быть применена также мануальная терапия при заболеваниях костной системы [181].

- Рекомендуется после операций изолированно на переднем отделе стопы пациенту передвигаться при помощи специализированной обуви ортопедической, например – ботинка Барука) (обувь ортопедическая сложная и обувь ортопедическая малосложная для взрослых и детей), которая обеспечит его разгрузку. Средним сроком ношения такой обуви при первичных вмешательствах на первом луче является 6 недель. Данный срок может быть скорректирован как в большую, так и в меньшую сторону, в зависимости от выбранной методики оперативного вмешательства, особенностей пациента и динамики консолидации в зоне остеотомий [53, 198].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *При использовании определенных видов вмешательств (особенно это актуально для среднего и заднего отделов стопы) и фиксаторов, а также на усмотрение лечащего врача может быть назначен режим передвижения с полной разгрузкой оперированной конечности при помощи костылей, ходунков или иных приспособлений. Вертикализация пациента может выполняться как в день операции, так и на следующий день, в зависимости от особенностей анестезиологического пособия и самочувствия пациента, в специфичных случаях вертикализация может быть отложена и на более поздний срок. Упражнения для коленного и тазобедренного сустава разрешается выполнять на любых сроках послеоперационной реабилитации. Назначение специфичных упражнений для стопы и голеностопного остается на усмотрение лечащего врача или реабилитолога (врача по лечебной физкультуре, врача физической и реабилитационной медицины, врача по медицинской реабилитации) и может начинаться как с первых недель после вмешательства, так и может быть отложено до рентгенологического подтверждения консолидации в зонах остеотомий или артродезирования.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется для профилактики деформаций стоп назначение пациенту стелек ортопедических или обуви ортопедической. Ограничение ношения тесной, некомфортной обуви с узким носком и высокими каблуками, оптимально выбирать

обувь с широкой носовой частью и поддержкой свода стопы (либо обеспечивать это за счет стелек). Регулярно выполнять упражнения для поддержания объема движений и тонуса мышц стоп и голени, которые могут быть полезны при лечении заболеваний переднего отдела стопы [64, 196, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Профилактика приобретенных деформаций стоп у взрослых включает комплекс немедикаментозных, ортопедических и поведенческих мероприятий, направленных на сохранение правильной анатомии и функции стопы. Одним из ключевых методов является ношение обуви ортопедической с фиксированной пяткой, широкой передней частью и амортизирующей подошвой, что способствует равномерному распределению нагрузки и предотвращает избыточную пронацию. Индивидуальные ортезы (вкладыши или супинаторы) подбираются по результатам клинико-биомеханической оценки стопы и помогают стабилизировать продольный и поперечный своды. Упражнения для мышц стопы и голени, особенно направленные на укрепление коротких разгибателей и задней большеберцовой мышцы, способствуют поддержанию правильной осанки и динамической устойчивости стопы [134].*

Регулярные занятия ЛФК (лечебной физкультурой при заболеваниях и травмах суставов), включая катание стопами по массажным валикам, упражнения на баланс и растяжку икроножных мышц, улучшают кровообращение и трофику тканей. Контроль массы тела снижает механическую нагрузку на стопы и тормозит развитие дегенеративных изменений в суставах. [134].

Диспансерное наблюдение за взрослыми пациентами с приобретенными деформациями стопы является важной составляющей профилактики осложнений и своевременного принятия решений о смене тактики лечения. Оно включает регулярные ортопедические осмотры с оценкой динамики деформации, болевого синдрома и функционального состояния стопы. На ранних стадиях деформации пациентам показано наблюдение в среднем раз в 6–12 месяцев с оценкой эффективности консервативной терапии, подбором и корректировкой ортопедических средств. Частота осмотров может варьироваться в зависимости от конкретной патологии [134].

В рамках диспансерного наблюдения выполняются плановые рентгенологические исследования, в том числе с нагрузкой, позволяющие оценить прогрессирование изменения оси стопы, снижение сводов и вторичное вовлечение суставов. При выявлении признаков невропатии, ухудшения походки, усиления болевого синдрома или снижения эффективности ортезов показано углублённое обследование с привлечением специалистов смежных дисциплин — врача-ревматолога, врача-эндокринолога, врача-невролога.

Наблюдение также позволяет своевременно оценить необходимость перехода к оперативному лечению при неэффективности консервативных методов, особенно при переходе на более поздние стадии заболеваний [134].

В послеоперационном периоде выполнение перевязок необходимо для наблюдения за состоянием раны и оценкой динамики отека (частота выполнения перевязок остается на усмотрение лечащего врача, в среднем 2 раза в неделю). Контрольные рентгенограммы выполняются в среднем на сроке 6 – 8 недель с момента оперативного вмешательства, что будет основополагающим для решения о прекращении ограничительного режима, но срок и частота выполнения рентгенограмм могут также варьироваться в зависимости от каждого конкретного клинического случая. На сроке в 3 месяца осмотр рекомендовано провести для оценки динамики реабилитации пациента с возможной корректировкой плана реабилитации. Частота и сроки осмотров остаются на усмотрение лечащего врача.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) неэффективность консервативного лечения;

2) наличие показаний для хирургической коррекции приобретенных деформаций стоп.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) завершение курса лечения;

2) отсутствие осложнений хирургического лечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

	№	Критерии качества	Оценка выполнения
	1	Выполнен сбор жалоб и анамнеза, учтены боль и ее локализация, деформация различных отделов стопы, ограничение амплитуды движений в суставах стопы и голеностопного сустава, нарушение опороспособности, наличие гиперкератозов, деформация ногтевой пластинки, затруднения с подбором обуви, наличие семейного или травматического анамнеза	Да/нет
	2	Выполнено исследование местного статуса стопы	Да/нет
	3	Выполнено рентгенологическое исследование пораженного сегмента; при наличии деформации в среднем или заднем	Да/нет

		отделах стопы, а также при комбинированных деформациях, рентгенографию стопы рекомендуется дополнить рентгенографией голеностопного сустава, а при необходимости – также аксиальной проекцией заднего отдела стопы.	
	1	Выполнено хирургическое лечение, показания к хирургическому лечению определены в индивидуальном порядке с учетом характера деформации (нозологии), выраженности клинических проявлений, функциональных запросов пациента.	Да/нет

Список литературы

1. N. Harrasser, F. Lenze, and J. Hamel, “Ballenhohlfuß,” Orthopade, vol. 50, no. 1, pp. 75–85, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00132-020-04053-w.
2. Akram Ali Attaib Beshna, “Options for Management Choice Evidence-Based Treatment of Cavus Foot Deformity,” European Journal of Molecular & Clinical Medicine, vol. 08, no. 03, 2021.
3. J. Grice, H. Willmott, and H. Taylor, “Assessment and management of cavus foot deformity,” Orthop Trauma, vol. 30, no. 1, pp. 68–74, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.mporth.2016.02.001.
4. J. Gil-Castillo, F. Alnajjar, A. Koutsou, D. Torricelli, and J. C. Moreno, “Advances in neuroprosthetic management of foot drop: a review,” J Neuroeng Rehabil, vol. 17, no. 1, p. 46, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12984-020-00668-4.
5. Крамаренко Г. Н., “Наш опыт хирургического лечения поперечного плоскостопия и Hallux Valgus,” Ортопед., травматол. , pp. 11–15, 1973.
6. R. W. Haines and A. McDougall, “The anatomy of hallux valgus,” J Bone Joint Surg Br, vol. 36-B, no. 2, pp. 272–293, May 1954, doi: 10.1302/0301-620X.36B2.272.
7. Вреден Р. Р., “Hallux Valgus ,” pp. 117–119, 1925.
8. S. Barnett, J. L. Cunningham, and S. West, “A Comparison of vertical force and temporal parameters produced by an in-shoe pressure measuring system and a force platform.” [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/clinbiomech
9. J. Schnepp, “L’hallux valgus: bases pathogeniques et anatomopathogeniques. Therapeutique et indications,” Expansion scientifique Francaise, pp. 269–277, 1986.
10. A. E. Hunt and R. M. Smith, “Mechanics and control of the flat versus normal foot during the stance phase of walking,” Clinical Biomechanics, vol. 19, no. 4, pp. 391–397, May 2004, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2003.12.010.
11. R. A. Mann and M. J. Coughlin, “Hallux valgus--etiology, anatomy, treatment and surgical considerations.,” Clin Orthop Relat Res, no. 157, pp. 31–41, Jun. 1981.
12. Батенкова Г. И., “К механогенезу распластанности переднего отдела стопы и hallux valgus,” Ортопед. травматол. , pp. 36–39, 1974.
13. J. N. Antrobus, “The Primary Deformity in Hallux Valgus and Metatarsus Primus Varus,” Clin Orthop Relat Res, vol. 184, no. NA;, p. 251???255, Apr. 1984, doi: 10.1097/00003086-198404000-00042.
14. Зайцева Е. И., “Отдаленные результаты хирургического лечения вальгусной деформации большого пальца стопы ,” Ортопед., травматол. , pp. 43–47, 1958.
15. Barouk L. S, “Hallux valgus congenital, symposium ,” Med. Chir. Pied, pp. 65–112, 1991.
16. J. M. Hiss, “Hallux valgus its cause and simplified treatment,” The American Journal of Surgery, vol. 11, no. 1, pp. 51–57, Jan. 1931, doi: 10.1016/S0002-9610(31)91059-3.
17. R. A. Mann, “Hallux valgus.,” Instr Course Lect, vol. 31, pp. 180–200, 1982.
18. C. M. J. Mann R. A., “Surgery of the Foot and Ankle ,” Philadelphia: Elsevier Saunders, vol. 9, 2007.
19. J. J. Del Vecchio and M. Dalmau-Pastor, “Anatomy, Biomechanics, and Pathogenesis of the Lesser Toes Deformities,” Foot Ankle Clin, vol. 29, no. 4, pp. 557–569, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.fcl.2024.03.002.
20. K. Malhotra, K. Davda, and D. Singh, “The pathology and management of lesser toe deformities,” EFORT Open Rev, vol. 1, no. 11, pp. 409–419, Nov. 2016, doi: 10.1302/2058-5241.1.160017.

21. J. F. Doty, M. J. Coughlin, L. Weil, and C. Nery, “Etiology and Management of Lesser Toe Metatarsophalangeal Joint Instability,” Foot Ankle Clin, vol. 19, no. 3, pp. 385–405, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.fcl.2014.06.013.
22. Л. С. Н. Косарева М.А., “Проблемы хирургического лечения молоткообразной деформации пальцев стопы (обзор литературы),” Acta Biomed Sci, pp. 235–242, 2020.
23. Dudley J. Morton, “Metatarsus atavicus: The Identification of a Distinctive Type of Foot Disorder,” J Bone Joint Surg, 1927.
24. Morton D. J., “Foot disorders in general practice,” J Am Med Assoc, pp. 1112–1119, 1937.
25. M. J. Coughlin and F. M. Thompson, “The high price of high-fashion footwear.,” Instr Course Lect, vol. 44, pp. 371–7, 1995.
26. Л. С. Н. Усольцев И.В., “Хирургическое лечение тяжёлых деформаций пальцев стопы при ревматоидном артрите,” Acta Biomed Sci, pp. 123–127, 2019.
27. D. Rodríguez-Sanz et al., “Foot disorders in the elderly: A mini-review,” Disease-a-Month, vol. 64, no. 3, pp. 64–91, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.disamonth.2017.08.001.
28. Батенкова Г. И, “К механогенезу распластанности переднего отдела стопы и hallux valgus ,” Ортопед. травматол, pp. 36–39, 1974.
29. H. J. Visser, J. Wolfe, R. Kouri, and R. Aviles, “Neurologic Conditions Associated with Cavus Foot Deformity,” Clin Podiatr Med Surg, vol. 38, no. 3, pp. 323–342, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.cpm.2021.03.001.
30. R. M. Schwend and J. C. Drennan, “Cavus Foot Deformity in Children,” Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, vol. 11, no. 3, pp. 201–211, May 2003, doi: 10.5435/00124635-200305000-00007.
31. B. Qin, S. Wu, and H. Zhang, “Evaluation and Management of Cavus Foot in Adults: A Narrative Review,” J Clin Med, vol. 11, no. 13, p. 3679, Jun. 2022, doi: 10.3390/jcm11133679.
32. A. S. Eleswarapu, B. Yamini, and R. J. Bielski, “Evaluating the Cavus Foot,” Pediatr Ann, vol. 45, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.3928/00904481-20160426-01.
33. A. J. Rosenbaum, J. Lisella, N. Patel, and N. Phillips, “The Cavus Foot,” Medical Clinics of North America, vol. 98, no. 2, pp. 301–312, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.008.
34. P. Wicart, “Cavus foot, from neonates to adolescents,” Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, vol. 98, no. 7, pp. 813–828, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.otsr.2012.09.003.
35. G. P. Guyton, “Peroneal Tendon Injury Associated with the Cavus Foot,” in The Peroneal Tendons, Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 357–372. doi: 10.1007/978-3-030-46646-6_22.
36. L. A. Forrester et al., “Perfusion is Not Measurably Decreased in Idiopathic Clubfoot.,” Bull Hosp Jt Dis (2013), vol. 76, no. 3, pp. 203–206, Sep. 2018.
37. B. T. Williams, S. Li, and M. S. Myerson, “Managing the Severe Cavus Foot Deformity in Global Humanitarian Programs.,” Instr Course Lect, vol. 73, pp. 247–261, 2024.
38. M. P. Nogueira, F. Farcetta, and A. Zuccon, “Cavus Foot,” Foot Ankle Clin, vol. 20, no. 4, pp. 645–656, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.fcl.2015.07.007.
39. P. Kumari, “Congenital Clubfoot: A Comprehensive Review,” Orthopedics and Rheumatology Open Access Journal, vol. 8, no. 1, Jul. 2017, doi: 10.19080/OROAJ.2017.08.555728.
40. J. Kernohan, B. Levack, and J. Wilson, “Entrapment of the superficial peroneal nerve. Three case reports,” J Bone Joint Surg Br, vol. 67-B, no. 1, pp. 60–61, Jan. 1985, doi: 10.1302/0301-620X.67B1.3968146.
41. R. K. Nath and C. Somasundaram, “Incidence, Etiology, and Risk Factors Associated with Foot Drop.,” Eplasty, vol. 23, p. e16, 2023.
42. A. Carolus, D. Mesbah, and C. Brenke, “Focusing on foot drop: Results from a patient survey and clinical examination,” The Foot, vol. 46, p. 101693, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.foot.2020.101693.
43. J. Ma et al., “Risk Factors Analysis for Foot Drop Associated with Lumbar Disc Herniation: An Analysis of 236 Patients,” World Neurosurg, vol. 110, pp. e1017–e1024, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.154.
44. A. Ghai, S. Hooda, P. Kumar, R. Kumar, and P. Bansal, “Bilateral foot drop following lower limb orthopedic surgery under spinal anesthesia,” Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d’anesthésie, vol. 52, no. 5, pp. 550–550, May 2005, doi: 10.1007/BF03016543.
45. P. Aqueveque, P. Ortega, E. Pino, F. Saavedra, E. Germany, and B. Gómez, “After Stroke Movement Impairments: A Review of Current Technologies for Rehabilitation,” in Physical Disabilities - Therapeutic Implications, InTech, 2017. doi: 10.5772/67577.

46. A. Dubin, “Gait,” Medical Clinics of North America, vol. 98, no. 2, pp. 205–211, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.002.
47. T. Akbas, R. R. Neptune, and J. Sulzer, “Neuromusculoskeletal Simulation Reveals Abnormal Rectus Femoris-Gluteus Medius Coupling in Post-stroke Gait,” Front Neurol, vol. 10, Apr. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00301.
48. K. A. Shorter, A. Wu, and A. D. Kuo, “The high cost of swing leg circumduction during human walking,” Gait Posture, vol. 54, pp. 265–270, May 2017, doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.03.021.
49. V. A. Stanhope, B. A. Knarr, D. S. Reisman, and J. S. Higginson, “Frontal plane compensatory strategies associated with self-selected walking speed in individuals post-stroke,” Clinical Biomechanics, vol. 29, no. 5, pp. 518–522, May 2014, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2014.03.013.
50. Беленький А. Г., “Плоскостопие: проявление и диагностика ,” Consilium medicum, pp. 618–622, 2005.
51. К. Ю. Ф. Черкес-Заде Д. И., Хирургия стопы . 2002.
52. D. Karasick and K. L. Wapner, “Hallux valgus deformity: preoperative radiologic assessment.,” American Journal of Roentgenology, vol. 155, no. 1, pp. 119–123, Jul. 1990, doi: 10.2214/ajr.155.1.2112832.
53. Л. М. П. Карданов А. А., Оперативное лечение деформаций первого луча стопы: история и современные аспекты . 2008.
54. M. R. A. Coughlin MJ, “Lesser toe deformities,” Surgery of the Foot and Ankle, pp. 341–412, 1993.
55. C. Y. K. Tang, K. H. Ng, and J. Lai, “Adult flatfoot,” The BMJ, vol. 368, Feb. 2020, doi: 10.1136/bmj.m295.
56. A. Almaaw, “Flatfoot Prevalence in Riyadh City Saudi Arabia And Its Association with Obesity, Using Three Footprint Indices; Clark’s Angle, Chippaux-Smirak Index, and Staheli Index,” Orthopedics and Rheumatology Open Access Journal, vol. 15, no. 2, Nov. 2019, doi: 10.19080/OROAJ.2019.15.555909.
57. J. W. Suh, W. J. Choi, and J. W. Lee, “Diagnosis and Treatment of Cavus Foot,” Journal of Korean Foot and Ankle Society, vol. 20, no. 2, p. 55, 2016, doi: 10.14193/jkfas.2016.20.2.55.
58. C. Peishun, Z. Haiwang, L. Taotao, G. Hongli, M. Yu, and Z. Wanrong, “Changes in Gait Characteristics of Stroke Patients with Foot Drop after the Combination Treatment of Foot Drop Stimulator and Moving Treadmill Training,” Neural Plast, vol. 2021, pp. 1–5, Nov. 2021, doi: 10.1155/2021/9480957.
59. I. Aprile et al., “Multicenter study of peroneal mononeuropathy: clinical, neurophysiologic, and quality of life assessment,” Journal of the Peripheral Nervous System, vol. 10, no. 3, pp. 259–268, Sep. 2005, doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10304.x.
60. J. L. Thomas et al., “Diagnosis and Treatment of Forefoot Disorders. Section 1: Digital Deformities,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 48, no. 2, pp. 230–238, Mar. 2009, doi: 10.1053/J.JFAS.2008.12.003.
61. G. V. Yu, M. S. Judge, J. R. Hudson, and F. E. Seidelmann, “Predislocation Syndrome,” J Am Podiatr Med Assoc, vol. 92, no. 4, pp. 182–199, Apr. 2002, doi: 10.7547/87507315-92-4-182.
62. V. Dhukaram, S. Hossain, J. Sampath, and J. L. Barrie, “Correction of hammer toe with an extended release of the metatarsophalangeal joint,” J Bone Joint Surg, vol. 84, no. 7, pp. 986–990, Sep. 2002, doi: 10.1302/0301-620X.84B7.12811.
63. C. Saro, B. Andren, Z. Wildemyr, and L. Felländer-Tsai, “Outcome after Distal Metatarsal Osteotomy for Hallux Valgus: A Prospective Randomized Controlled Trial of Two Methods,” Foot Ankle Int, vol. 28, no. 7, pp. 778–787, Jul. 2007, doi: 10.3113/FAI.2007.0778.
64. M. J. Coughlin and C. P. Jones, “Hallux valgus: Demographics, etiology, and radiographic assessment,” Foot Ankle Int, vol. 28, no. 7, pp. 759–777, Jul. 2007, doi: 10.3113/FAI.2007.0759.
65. L. Berti, G. Celin, P. Caravaggi, S. Giannini, and A. Leardini, “Biomechanical assessment of two different surgical treatments for the correction of flat foot,” J Foot Ankle Res, vol. 7, no. S1, Jan. 2014, doi: 10.1186/1757-1146-7-s1-a52.
66. C. C. Akoh and P. Phisitkul, “Clinical Examination and Radiographic Assessment of the Cavus Foot,” Foot Ankle Clin, vol. 24, no. 2, pp. 183–193, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.fcl.2019.02.002.
67. A.-L. Ménard, M. Begon, J. Barrette, and M.-L. Nault, “Cavus Foot in Soccer Players: Increased Prevalence in Experienced Players and Risk Factor for Injury,” J Am Podiatr Med Assoc, vol. 113, no. 6, Nov. 2023, doi: 10.7547/21-095.

68. C.-H. Jeon, N.-S. Chung, Y.-S. Lee, K.-H. Son, and J.-H. Kim, “Assessment of Hip Abductor Power in Patients With Foot Drop,” Spine (Phila Pa 1976), vol. 38, no. 3, pp. 257–263, Feb. 2013, doi: 10.1097/BRS.0b013e318268c8bc.
69. C. Poage, C. Roth, and B. Scott, “Peroneal Nerve Palsy,” Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, vol. 24, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2016, doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00420.
70. Маркс В.О., Ортопедическая диагностика. 1978.
71. E. Dalton McGlamry, “Comprehensive Textbook of Foot Surgery,” Baltimore: Williams & Wilkins, vol. 1, pp. 345–360, 1987.
72. H.-J. Trnka, B. Kabon, R. Zettl, A. Kaider, M. Salzer, and P. Ritschl, “Helal metatarsal osteotomy for the treatment of metatarsalgia: a critical analysis of results,” Orthopedics, vol. 19, no. 5, pp. 457–461, May 1996, doi: 10.3928/0147-7447-19960501-17.
73. R. H. Hardy and J. C. R. Clapham, “Observations on hallux valgus,” J Bone Joint Surg Br, vol. 33-B, no. 3, pp. 376–391, Aug. 1951, doi: 10.1302/0301-620X.33B3.376.
74. Miller M. D., Thompson S. R., Hart J. A., “Miller’s Review of Orthopaedics,” Philadelphia: Elsevier, 8th ed., 2019.
75. T. J. Shelton et al., “The Influence of Percentage Weight-Bearing on Foot Radiographs,” Foot Ankle Spec, vol. 12, no. 4, pp. 363–369, Aug. 2019, doi: 10.1177/1938640018810412.
76. Процко В.Г., “Хирургическое лечение плосковальгусной деформации стоп у взрослых. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук.,” 2019.
77. M. W. Steel, K. A. Johnson, M. A. DeWitz, and D. M. Ilstrup, “Radiographic Measurements of the Normal Adult Foot,” Foot Ankle, vol. 1, no. 3, pp. 151–158, Nov. 1980, doi: 10.1177/107110078000100304.
78. G. Scott, D. W. Wilson, and G. Bentley, “Roentgenographic assessment in hallux valgus.,” Clin Orthop Relat Res, no. 267, pp. 143–7, Jun. 1991.
79. G. Laporta, T. Melillo, and D. Olinsky, “X-ray evaluation of hallux abducto valgus deformity,” J Am Podiatr Med Assoc, vol. 64, no. 8, pp. 544–566, Aug. 1974, doi: 10.7547/87507315-64-8-544.
80. C. Polichetti et al., “Adult Acquired Flatfoot Deformity: A Narrative Review about Imaging Findings,” Diagnostics, vol. 13, no. 2, p. 225, Jan. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13020225.
81. P. Gowda, A. Kohli, and A. Chhabra, “Two-Dimensional and 3-Dimensional MRI Assessment of Progressive Collapsing Foot Deformity—Adult Acquired Flat Foot Deformity,” Foot Ankle Clin, vol. 28, no. 3, pp. 551–566, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.fcl.2023.04.009.
82. С. Н. А. Лунева И.Е., “Нейропатия малоберцового нерва: общие подходы к диагностике и терапии,” Нервно-мышечные болезни , pp. 29–36, 2022.
83. P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht, W. Zanine, R. L. Welling, D. Leschinsky, and C. van Schie, “A Method for the Investigation of the Effects of Outsole Modifications in Therapeutic Footwear,” Foot Ankle Int, vol. 17, no. 11, pp. 706–708, Nov. 1996, doi: 10.1177/107110079601701111.
84. A. Rozema, J. S. Ulbrecht, S. E. Pammer, and P. R. Cavanagh, “In-Shoe Plantar Pressures During Activities of Daily Living: Implications for Therapeutic Footwear Design,” Foot Ankle Int, vol. 17, no. 6, pp. 352–359, Jun. 1996, doi: 10.1177/107110079601700611.
85. M. Herchenröder, D. Wilfling, and J. Steinhäuser, “Evidence for foot orthoses for adults with flatfoot: a systematic review,” J Foot Ankle Res, vol. 14, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1186/s13047-021-00499-z.
86. J. Ying, Y. Xu, B. István, and F. Ren, “Adjusted Indirect and Mixed Comparisons of Conservative Treatments for Hallux Valgus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.,” Int J Environ Res Public Health, vol. 18, no. 7, Apr. 2021, doi: 10.3390/ijerph18073841.
87. G. Balasankar, A. Luximon, and A. Al-Jumaily, “Current conservative management and classification of club foot: A review,” J Pediatr Rehabil Med, vol. 9, no. 4, pp. 257–264, Nov. 2016, doi: 10.3233/PRM-160394.
88. S. Tejero et al., “Conservative Treatment of Ankle Osteoarthritis,” J Clin Med, vol. 10, no. 19, p. 4561, Sep. 2021, doi: 10.3390/jcm10194561.
89. G. Colò, M. Leigheb, M. F. Surace, F. Fusini. “The efficacy of shoes modification and orthotics in hallux valgus deformity: a comprehensive review of literature”. Musculoskeletal surgery, vol. 108, no. 4, pp. 395–402, doi: 10.1007/s12306-024-00839-9.
90. S. Hara, M. Kitano, and S. Kudo, “The effects of short foot exercises to treat flat foot deformity: A systematic review,” J Back Musculoskelet Rehabil, vol. 36, no. 1, pp. 21–33, Jan. 2023, doi: 10.3233/BMR-210374.

91. B. Unver, E. U. Erdem, and E. Akbas, “Effects of Short-Foot Exercises on Foot Posture, Pain, Disability, and Plantar Pressure in Pes Planus,” J Sport Rehabil, vol. 29, no. 4, pp. 436–440, May 2020, doi: 10.1123/jsr.2018-0363.
92. T. Brijwasi and P. Borkar, “A comprehensive exercise program improves foot alignment in people with flexible flat foot: a randomised trial,” J Physiother, vol. 69, no. 1, pp. 42–46, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jphys.2022.11.011.
93. N. Utsahachant, P. Sakulsriprasert, K. Sinsurin, M. P. Jensen, and S. Sungkue, “Corrigendum to ‘Effects of short foot exercise combined with lower extremity training on dynamic foot function in individuals with flexible flatfoot: A randomized controlled trial’ [Gait & Posture 104 (2023) 109–115/doi: 10.1016/j.gaitpost.2023.06.013. Epub 2023 Jun 22],” Gait Posture, vol. 119, p. 135, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.gaitpost.2025.03.005.
94. H. A. C. Jacob, “Forces acting in the forefoot during normal gait – an estimate,” Clinical Biomechanics, vol. 16, no. 9, pp. 783–792, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0268-0033(01)00070-5.
95. W. M. Glasoe, V. Phadke, F. A. Pena, D. J. Nuckley, and P. M. Ludewig, “An Image-Based Gait Simulation Study of Tarsal Kinematics in Women With Hallux Valgus,” Phys Ther, vol. 93, no. 11, pp. 1551–1562, Nov. 2013, doi: 10.2522/ptj.20130025.
96. J. Shamus, E. Shamus, R. N. Gugel, B. S. Brucker, and C. Skaruppa, “The Effect of Sesamoid Mobilization, Flexor Hallucis Strengthening, and Gait Training on Reducing Pain and Restoring Function in Individuals With Hallux Limitus: A Clinical Trial,” Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, vol. 34, no. 7, pp. 368–376, Jul. 2004, doi: 10.2519/jospt.2004.34.7.368.
97. F. Alam, S. Raza, J. A. Moiz, P. Bhati, S. Anwer, and A. Alghadir, “Effects of selective strengthening of tibialis posterior and stretching of iliopsoas on navicular drop, dynamic balance, and lower limb muscle activity in pronated feet: A randomized clinical trial,” Phys Sportsmed, vol. 47, no. 3, pp. 301–311, Jul. 2019, doi: 10.1080/00913847.2018.1553466.
98. K. Okamura, K. Egawa, T. Ikeda, K. Fukuda, and S. Kanai, “Relationship between foot muscle morphology and severity of pronated foot deformity and foot kinematics during gait: A preliminary study,” Gait Posture, vol. 86, pp. 273–277, May 2021, doi: 10.1016/j.gaitpost.2021.03.034.
99. S. T. Hawson, “Physical Therapy Post–Hallux Abducto Valgus Correction,” Clin Podiatr Med Surg, vol. 31, no. 2, pp. 309–322, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.cpm.2014.01.002.
100. A. Dimeglio and F. Canavese, “The French functional physical therapy method for the treatment of congenital clubfoot,” Journal of Pediatric Orthopaedics B, vol. 21, no. 1, pp. 28–39, Jan. 2012, doi: 10.1097/BPB.0b013e32834ee5f8.
101. P. G. Plapler and D. Ling, “Treatment of Lesser Toe Deformities Based on Physical Therapy,” Foot Ankle Clin, vol. 29, no. 4, pp. 605–615, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.fcl.2024.03.005.
102. M. Patil, M. S. Kulkarni, A. Sinha, and R. R. Ghorpade, “Biomechanical variations in patients with flatfoot deformity: Impact of gender, age, and BMI on foot kinetics and kinematics,” J Orthop, vol. 57, pp. 90–97, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.jor.2024.06.018.
103. S. Boussaid et al., “Foot Functional Disability in Rheumatoid Arthritis: The Involvement of Body Mass Index,” Curr Rheumatol Rev, vol. 19, no. 3, pp. 373–379, Aug. 2023, doi: 10.2174/1573397119666221124152856.
104. J. Drzal-Grabiec et al., “The foot deformity versus postural control in females aged over 65 years.,” Acta Bioeng Biomech, vol. 16, no. 4, pp. 75–82, 2014.
105. A. Jafarnezhadgero, M. Madadi-Shad, S. M. Alavi-Mehr, and U. Granacher, “The long-term use of foot orthoses affects walking kinematics and kinetics of children with flexible flat feet: A randomized controlled trial,” PLoS One, vol. 13, no. 10, p. e0205187, Oct. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0205187.
106. M. N. Khan, B. C. Jacobs, and S. Ashbaugh, “Considerations in Footwear and Orthotics,” Primary Care: Clinics in Office Practice, vol. 40, no. 4, pp. 1001–1012, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.pop.2013.08.013.
107. J. Boudarham, D. Pradon, N. Roche, D. Bensmail, and R. Zory, “Effects of a dynamic-ankle-foot orthosis (Liberté®) on kinematics and electromyographic activity during gait in hemiplegic patients with spastic foot equinus,” NeuroRehabilitation, vol. 35, no. 3, pp. 369–379, Nov. 2014, doi: 10.3233/NRE-141128.
108. J. F. Doty, R. G. Alvarez, T. B. Ervin, A. Heard, J. Gilbreath, and N. S. Richardson, “Biomechanical Evaluation of Custom Foot Orthoses for Hallux Valgus Deformity,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 54, no. 5, pp. 852–855, Sep. 2015, doi: 10.1053/j.jfas.2015.01.011.
109. “Коксартроз. Клинические рекомендации.,” 2024.

110. “Гонартроз. Клинические рекомендации.,” 2024.
111. J. Boyd and R. Chmielewski, “Prevention of Infection in Foot and Ankle Surgery,” Clin Podiatr Med Surg, vol. 36, no. 1, pp. 37–58, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.cpm.2018.08.007.
112. M. R. K. Modha, C. Morriss-Roberts, M. Smither, J. Larholt, and I. Reilly, “Antibiotic prophylaxis in foot and ankle surgery: a systematic review of the literature,” J Foot Ankle Res, vol. 11, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1186/s13047-018-0303-0.
113. N. Huang et al., “Postoperative Infection and Revision Surgery Rates in Foot and Ankle Surgery Without Routine Prescription of Prophylactic Antibiotics,” JAAOS: Global Research and Reviews, vol. 7, no. 3, Mar. 2023, doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00015.
114. J. Cheng, L. Zhang, J. Zhang, K. Asadi, and R. Farzan, “RETRACTED: Prevalence of surgical site infection and risk factors in patients after foot and ankle surgery: A systematic review and meta-analysis,” Int Wound J, vol. 21, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1111/iwj.14350.
115. P. Butterworth, A. Terrill, A. Barwick, and R. Hermann, “The use of prophylactic antibiotics in podiatric foot and ankle surgery,” Infect Dis Health, vol. 22, no. 1, pp. 6–11, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.idh.2017.01.002.
116. A. L. Akinyoola, O. O. Adegbehingbe, and A. Odunsi, “Timing of Antibiotic Prophylaxis in Tourniquet Surgery,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 50, no. 4, pp. 374–376, Jul. 2011, doi: 10.1053/j.jfas.2011.04.008.
117. Брико Н.И., “Клинические рекомендации. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. ,” Ремедиум Н. Новгород, 2018, 2018.
118. Backes M, “WIFI Collaboration Group. Effect of Antibiotic Prophylaxis on Surgical Site Infections Following Removal of Orthopedic Implants Used for Treatment of Foot, Ankle, and Lower Leg Fractures: A Randomized Clinical Trial.,” JAMA, pp. 2438–2445, 2017.
119. R. Radl, N. Kastner, C. Aigner, H. Portugaller, H. Schreyer, and R. Windhager, “Venous thrombosis after hallux valgus surgery,” The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, vol. 85, no. 7, pp. 1204–1208, Jul. 2003, doi: 10.2106/00004623-200307000-00004.
120. J. Mangwani, N. Sheikh, M. Cichero, and D. Williamson, “What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature,” The Foot, vol. 25, no. 3, pp. 173–178, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.foot.2014.07.007.
121. A. G. Witteveen, C. J. Hofstad, and G. M. Kerkhoffs, “Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle,” Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 2015, no. 10, Oct. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
122. R. J. Petrella and A. Cogliano, “Intra-articular Hyaluronic Acid Treatment for Golfer’s Toe,” Phys Sportsmed, vol. 32, no. 7, pp. 41–45, Jul. 2004, doi: 10.3810/psm.2004.07.453.
123. T. Iannitti, D. Lodi, and B. Palmieri, “Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis,” Drugs R D, vol. 11, no. 1, pp. 13–27, Mar. 2011, doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
124. O. Mei-Dan, M. Carmont, L. Laver, G. Mann, N. Maffulli, and M. Nyska, “Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of the Subtalar Joint: A Pilot Study,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 52, no. 2, pp. 172–176, Mar. 2013, doi: 10.1053/j.jfas.2012.12.008.
125. S.-F. Sun, Y.-J. Chou, C.-W. Hsu, and W.-L. Chen, “Hyaluronic acid as a treatment for ankle osteoarthritis,” Curr Rev Musculoskelet Med, vol. 2, no. 2, pp. 78–82, Jun. 2009, doi: 10.1007/s12178-009-9048-5.
126. F. Ferreira Gomes, I. M. de Castro Junior, J. Antônio M. Guimarães, and A. Cordeiro, “Pharmacological treatment withcorticoid or hyaluronic acid injections into subtalar joint via lateral access v1,” Feb. 02, 2023. doi: 10.17504/protocols.io.ewov1o5zplr2/v1.
127. I. Repetto, B. Biti, P. Cerruti, R. Trentini, and L. Felli, “Conservative Treatment of Ankle Osteoarthritis: Can Platelet-Rich Plasma Effectively Postpone Surgery?,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 56, no. 2, pp. 362–365, Mar. 2017, doi: 10.1053/j.jfas.2016.11.015.
128. Nibin Sunny, Saurabh Agarwal, Mahesh Navadaya, and Mayank Kumar Singh, “Role of platelet-rich plasma in insertion tendinitis,” Asian J Med Sci, vol. 15, no. 7, pp. 133–136, Jul. 2024, doi: 10.71152/ajms.v15i7.4101.
129. H. Miranda-Grajales, “Platelet-Rich Plasma,” in Treatment of Chronic Pain Conditions, New York, NY: Springer New York, 2017, pp. 183–184. doi: 10.1007/978-1-4939-6976-0_50.
130. Y. S. Kim, H. J. Lee, Y. J. Choi, Y. Il Kim, and Y. G. Koh, “Does an Injection of a Stromal Vascular Fraction Containing Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Influence the Outcomes of Marrow Stimulation in Osteochondral Lesions of the Talus?,” Am J Sports Med, vol. 42, no. 10, pp. 2424–2434, Oct. 2014, doi: 10.1177/0363546514541778.

131. P. Bora and A. S. Majumdar, “Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation,” Stem Cell Res Ther, vol. 8, no. 1, p. 145, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13287-017-0598-y.
132. E. B. Lander, M. H. Berman, and J. R. See, “Safety of stromal vascular fraction cells applications in chronic pain,” Tech Reg Anesth Pain Manag, vol. 19, no. 1–2, pp. 10–13, Jan. 2015, doi: 10.1053/j.trap.2016.09.002.
133. J. K. Henry, R. Shakked, and S. J. Ellis, “Adult-Acquired Flatfoot Deformity,” Foot Ankle Orthop, vol. 4, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1177/2473011418820847.
134. E. Vulcano, J. T. Deland, and S. J. Ellis, “Approach and treatment of the adult acquired flatfoot deformity,” Curr Rev Musculoskelet Med, vol. 6, no. 4, pp. 294–303, Dec. 2013, doi: 10.1007/s12178-013-9173-z.
135. Maestro M, “Alghorythm of treatment Hallux Valgus ,” pp. 56–66, 2007.
136. Карданов А. А., “Наш опыт хирургического лечения валыусного отклонения первого пальца стопы посредством остеотомии SCARF ,” Травматология и ортопедия России, pp. 37–43, 2008.
137. Киреев В. С., “Исследование мобильности первой плюсневой кости при хирургической коррекции деформаций переднего отдела стопы с использованием scarf-остеотомиим,” Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье., pp. 126–130, 2019.
138. S. E. Smith, K. B. Landorf, P. A. Butterworth, and H. B. Menz, “Scarf versus Chevron Osteotomy for the Correction of 1–2 Intermetatarsal Angle in Hallux Valgus: A Systematic Review and Meta-analysis,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 51, no. 4, pp. 437–444, Jul. 2012, doi: 10.1053/j.jfas.2012.02.016.
139. Карданов А. А., Оперативное лечение деформаций первого луча стопы: история и современные аспекты . 2008.
140. Gudas C. J., “The complex deformity known as hallux abducto valgus,” Comprehensive textbook of hallux abducto valgusreconstruction, p. 453, 1992.
141. Бережной С. Ю., “Чрескожная модификация артродеза первого плюснеклиновидного сустава: проспективное исследование,” Травматология и ортопедия России, pp. 51–58, 2012.
142. D. H. Do, J. J. Sun, and D. K. Wukich, “Modified Lapidus Procedure and Hallux Valgus: A Systematic Review and Update on Triplanar Correction,” Orthopedic Clinics of North America, vol. 53, no. 4, pp. 499–508, Oct. 2022, doi: 10.1016/J.OCL.2022.05.005.
143. Д. С. Бобров, Л. Ю. Слиняков, А. Д. Ченский, М. И. Матвиенко, М. Ю. Холодаев, and Д. Хурцилава, “Деформирующий остеоартроз первого плюснефалангового сустава, или ригидный 1 палец стопы: клиника, диагностика и лечение (аналитический обзор литературы),” 2014.
144. M. D. Dujela, T. Langan, J. M. Cottom, W. T. DeCarbo, J. E. McAlister, and C. F. Hyer, “Lapidus Arthrodesis,” Clin Podiatr Med Surg, vol. 39, no. 2, pp. 187–206, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.cpm.2021.11.009.
145. Д.В. Ильченко, “Хирургическое лечение третьей стадии Hallux rigidus, суставсберегающий подход и отдаленные результаты,” 2020.
146. T. R. Love, A. S. Whynot, I. Farine, M. Lavoie, L. Hunt, and A. Gross, “Keller Arthroplasty: A Prospective Review,” Foot Ankle, vol. 8, no. 1, pp. 46–54, Aug. 1987, doi: 10.1177/107110078700800110.
147. R. G. Taylor, “The treatment of claw toes by multiple transfers of flexor into extensor tendons,” J Bone Joint Surg Br, vol. 33-B, no. 4, pp. 539–542, Nov. 1951, doi: 10.1302/0301-620X.33B4.539.
148. K. Brevig and S. G. Barbari, “[Clawtoes treated by tendon transposition].,” Tidsskr Nor Laegeforen, vol. 105, no. 8, pp. 581–4, Mar. 1985.
149. Losa Iglesias , “Meta-analysis of Flexor Tendon Transfer for the Correction of Lesser Toe Deformities,” J Am Podiatr Med Assoc, vol. 102, no. 5, pp. 359–368, Sep. 2012, doi: 10.7547/1020359.
150. B. Baravarian, J. Thompson, and D. Nazarian, “Plantar Plate Tears: A Review of the Modified Flexor Tendon Transfer Repair for Stabilization,” Clin Podiatr Med Surg, vol. 28, no. 1, pp. 57–68, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.cpm.2010.11.002.
151. Harold Kitaoka, Master Techniques in Orthopaedic Surgery: The Foot and Ankle. 2013.
152. C. Nery, M. J. Coughlin, D. Baumfeld, and T. S. Mann, “Lesser Metatarsophalangeal Joint Instability: Prospective Evaluation and Repair of Plantar Plate and Capsular Insufficiency,” Foot Ankle Int, vol. 33, no. 4, pp. 301–311, Apr. 2012, doi: 10.3113/FAI.2012.0301.
153. Бобров Д.С., “Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы),” Вестник РАМН, pp. 53–58, 2017.

154. M. J. Coughlin, “Lesser Toe Deformities,” Orthopedics, vol. 10, no. 1, pp. 63–75, Jan. 1987, doi: 10.3928/0147-7447-19870101-13.
155. T. Deltombe, T. Gavray, O. Van Roy, D. Wautier, and T. Gustin, “Medico-Surgical Management of the Spastic Equinovarus Foot Deformity in Adults: A Retrospective Series of 622 Patients,” J Int Soc Phys Rehabil Med, vol. 5, no. 4, pp. 156–160, Dec. 2022, doi: 10.4103/ijprm.JISPRM-000182.
156. V. Thamkunanon and N. Kamisan, “Approach to bone procedure in fixed equinovarus deformity in cerebral palsy,” J Orthop, vol. 15, no. 4, pp. 1008–1012, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.jor.2018.09.001.
157. M. Lucas et al., “Outcomes of equinus/varus foot surgery in patients with spastic paresis: A retrospective study on 126 patients,” Ann Phys Rehabil Med, vol. 61, pp. e367–e368, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.rehab.2018.05.853.
158. E. Allart, N. Sturbois-Nachef, M. Salga, C. Rosselin, L. Gatin, and F. Genêt, “Neuro-Orthopedic Surgery for Equinovarus Foot Deformity in Adults: A Narrative Review,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 61, no. 3, pp. 648–656, May 2022, doi: 10.1053/j.jfas.2021.11.012.
159. S. Gursu et al., “Talectomy and Tibiocalcaneal Arthrodesis With Intramedullary Nail Fixation for Treatment of Equinus Deformity in Adults,” Foot Ankle Int, vol. 36, no. 1, pp. 46–50, Jan. 2015, doi: 10.1177/1071100714550649.
160. E. Giannotti, A. Merlo, P. Zerbinati, P. Prati, S. Masiero, and D. Mazzoli, “Safety and long-term effects on gait of hemiplegic patients in equinovarus foot deformity surgical correction followed by immediate rehabilitation: a prospective observational study,” Eur J Phys Rehabil Med, vol. 55, no. 2, May 2019, doi: 10.23736/S1973-9087.18.05290-5.
161. T. J. Boffeli, R. C. Collier, E. F. Neubauer, and D. S. Malay, “Surgical Outcomes After Minimally Invasive Release of Stroke-Related Equinovarus Contracture of the Foot and Ankle,” The Journal of Foot and Ankle Surgery, vol. 58, no. 6, pp. 1108–1117, Nov. 2019, doi: 10.1053/j.jfas.2019.01.019.
162. C. Ortiz and E. Wagner, “Tendon Transfers in Cavovarus Foot,” Foot Ankle Clin, vol. 19, no. 1, pp. 49–58, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.fcl.2013.10.004.
163. I. A. Sarikaya, S. Ertan Birsel, A. Seker, O. A. Erdal, B. Gorgun, and M. Inan, “The split transfer of tibialis anterior tendon to peroneus tertius tendon for equinovarus foot in children with cerebral palsy,” Acta Orthop Traumatol Turc, vol. 54, no. 3, pp. 262–268, Jun. 2020, doi: 10.5152/j.aott.2020.03.571.
164. L. M. Fortier, M. Markel, B. G. Thomas, W. F. Sherman, B. H. Thomas, and A. D. Kaye, “An Update on Peroneal Nerve Entrapment and Neuropathy,” Orthop Rev (Pavia), vol. 13, no. 2, Jun. 2021, doi: 10.52965/001c.24937.
165. J. Souter, K. Swong, M. McCoyd, N. Balasubramanian, M. Nielsen, and V. C. Prabhu, “Surgical Results of Common Peroneal Nerve Neuroplasty at Lateral Fibular Neck,” World Neurosurg, vol. 112, pp. e465–e472, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.061.
166. D. Morimoto et al., “Microsurgical Decompression for Peroneal Nerve Entrapment Neuropathy,” Neurol Med Chir (Tokyo), vol. 55, no. 8, pp. 669–673, 2015, doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0454.
167. B. S. Dhinsa, L. Hussain, and S. Singh, “The management of dorsal peroneal nerve compression in the midfoot,” The Foot, vol. 35, pp. 1–4, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.foot.2017.12.005.
168. L. Head, K. Hicks, G. Wolff, and K. Boyd, “Clinical Outcomes of Nerve Transfers in Peroneal Nerve Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis,” J Reconstr Microsurg, vol. 35, no. 01, pp. 057–065, Jan. 2019, doi: 10.1055/s-0038-1667047.
169. K. M. Schweitzer and C. P. Jones, “Tendon Transfers for the Drop Foot,” Foot Ankle Clin, vol. 19, no. 1, pp. 65–71, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.fcl.2013.12.002.
170. C. Jeng and M. Myerson, “The uses of tendon transfers to correct paralytic deformity of the foot and ankle,” Foot Ankle Clin, vol. 9, no. 2, pp. 319–337, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.fcl.2004.03.003.
171. A. Elsner, A. Barg, S. A. Stufkens, and B. Hintermann, “Lambrinudi Arthrodesis with Posterior Tibialis Transfer in Adult Drop-Foot,” Foot Ankle Int, vol. 31, no. 1, pp. 30–37, Jan. 2010, doi: 10.3113/FAI.2010.0030.
172. Овечкин А.М., “Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации ,” Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. , 2019.
173. N. H. Waldron, C. A. Jones, T. J. Gan, T. K. Allen, and A. S. Habib, “Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis,” Br J Anaesth, vol. 110, no. 2, pp. 191–200, Feb. 2013, doi: 10.1093/bja/aes431.
174. A. Coviello et al., “Dexamethasone versus Dexmedetomidine as Adjuvants in Ultrasound Popliteal Sciatic Nerve Block for Hallux Valgus Surgery: A Mono-Centric Retrospective Comparative Study,” Drug Des Devel Ther, vol. Volume 18, pp. 1231–1245, Apr. 2024, doi: 10.2147/DDDT.S442808.

175. “White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. Introductions, Executive Summary, and Methodology,” Eur J Phys Rehabil Med, vol. 54, no. 2, Mar. 2018, doi: 10.23736/S1973-9087.18.05143-2.
176. Иванова Г. Е., “Как организовать медицинскую реабилитацию?”, Вестник восстановительной медицины, 2018.
177. Н. А. Амосова, “Лечебная физическая культура в системе медицинской реабилитации: национальное руководство,” Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа “ГЭОТАР-Медиа,” 2022.
178. “Физиотерапия: национальное руководство,” М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
179. Ушаков А.А., “Практическая физиотерапия,” М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
180. R. Schuh, S. G. Hofstaetter, S. B. Adams, F. Pichler, K.-H. Kristen, and H.-J. Trnka, “Rehabilitation After Hallux Valgus Surgery: Importance of Physical Therapy to Restore Weight Bearing of the First Ray During the Stance Phase,” Phys Ther, vol. 89, no. 9, pp. 934–945, Sep. 2009, doi: 10.2522/ptj.20080375.
181. Д.В. Ильченко, “Методы реабилитации после оперативного лечения статических деформаций стопы,” Vestnik Of Experimental And Clinical Surgery, 2017.
182. L. Chen, L. Ye, H. Liu, P. Yang, and B. Yang, “Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” Biomed Res Int, vol. 2020, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1155/2020/1907821.
183. K. Janczewska, R. Klimkiewicz, A. Kubsik-Gidlewska, A. Jankowska, P. Klimkiewicz, and M. Woldańska-Okońska, “[New physical methods in osteoarthritis treatment].,” Wiad Lek, vol. 70, no. 3 pt 2, pp. 644–648, 2017.
184. C. Wang, J. Ko, W. Chou, J. Cheng, and Y. Kuo, “Extracorporeal shockwave therapy for treatment of keloid scars,” Wound Repair and Regeneration, vol. 26, no. 1, pp. 69–76, Jan. 2018, doi: 10.1111/wrr.12610.
185. N. Gili, K. Micallef Stafrace, F. Laybats, and T. Mifsud, “The Role of Extracorporeal Shock Wave Therapy in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review,” Cureus, Oct. 2024, doi: 10.7759/cureus.71869.
186. Lee JJ, Ricks TR, Garg S, Alegun JO, Li B, Klein LR, Caronia CG. Perioperative Antibiotic Choice Does Not Affect Wound Complications in the Operative Treatment of Ankle Fractures. Cureus. 2024 Nov 13;16(11):e73625. doi: 10.7759/cureus.73625.
187. Korwin-Kochanowska K, Potié A, El-Boghdadly K, et al. PROSPECT guideline for hallux valgus repair surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Reg Anesth Pain Med. 2020;45(9):702-708. doi: 10.1136/rapm-2020-101479,
188. Xie J, Zhu J, Xu Y, et al. Pain management of Hallux Valgus surgery is achieved by cocktail therapy. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:1084815. doi: 10.1155/2022/1084815,
189. Waldron N, Jones C, Gan T, et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2012;110:191–200
190. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. J Orthop Trauma. 2019;33(5):e158-e182. doi: 10.1097/BOT.0000000000001430].
191. Eyal Izak, Einat Kodesh Walking with unilateral ankle-foot unloading: a comparative biomechanical analysis of three assistive devices. J Neuroeng Rehabil 2024 Apr 30;21(1):67. doi: 10.1186/s12984-024-01333-w
192. Okamura K, Fukuda K, Oki S, Ono T, Tanaka S, Kanai S Gait Posture. 2020 Jan;75:40-45. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.09.030. Epub 2019 Sep 29.PMID: 31590069 Clinical Trial.
193. Goo YM, Kim TH, Lim JY J Phys Ther Sci. 2016 Mar;28(3):911-5. doi: 10.1589/jpts.28.911. Epub 2016 Mar 31.PMID: 27134383
194. Jung D, Yi C, Choi WJ, You JSH. Effect of dynamic guidance-tubing short foot gait exercise on muscle activity and navicular movement in people with flexible flatfeet. NeuroRehabilitation. 2020;47(2):217-226. doi: 10.3233/NRE-203106.PMID: 32741785
195. Huang C, Chen LY, Liao YH, Masodsai K, Lin YY. Int. J. Environ Res. Public Health. 2022 Sep 22;19(19):11994. doi: 10.3390/ijerph191911994.PMID: 36231295
196. Chul Hyun Park1, Min Cheol Chang Forefoot disorders and conservative treatment Affiliations Expand PMID: 31620619 PMCID: PMC6784640 DOI: 10.12701/yujm.2019.00185

197. Puszczałowska-Lizis E, Dąbrowiecki D, Jandziś S, Żak M. Foot Deformities in Women Are Associated with Wearing High-Heeled Shoes. Med Sci Monit. 2019 Oct 16;25:7746-7754. doi: 10.12659/MSM.917983.PMID: 31701921
198. P.M.C. Dearden, R. Ray, P.W. Robinson, et al. Clinical and Radiological Outcomes of Forefoot Offloading Versus Rigid Flat Shoes in Patients Undergoing Surgery of the First Ray // Foot and Ankle International. – 2019. – Vol. 40, № 10. – P. 1189-1194. – DOI: 10.1177/1071100719858621
199. Pfammatter C, Hambrecht J, Kalbas Y, Neuhaus V, Hierholzer C, Canal C. A single-centre, retrospective study on the impact of omitting preoperative antibiotic prophylaxis on wound infections in minor orthopedic implant removals. Eur J Trauma Emerg Surg. 2025 Feb 7;51(1):94.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. С.А. Божкова, д.м.н. заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.
2. А.К. Василькин, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.
3. Н.С. Коновальчук, к.м.н., младший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед отделения №15 ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.
4. А.Ю. Кочиш, д.м.н. профессор, главный научный сотрудник ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.
5. Е.А. Пашкова, к.м.н., младший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед отделения №15 ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.
6. Е.П. Сорокин, к.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением №15 ФГБУ "НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена" Минздрава России.

Отсутствует конфликт интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Описание методов, используемых для сбора доказательств

Доказательной базой для написания настоящих клинических рекомендаций являются релевантные англоязычные и русскоязычные публикации в электронных базах данных PubMed, WOS, РИНЦ. Глубина поиска составляет 40 лет.

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

Врачи-травматологи-ортопеды

В данных клинических рекомендациях сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	**Расшифровка**

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

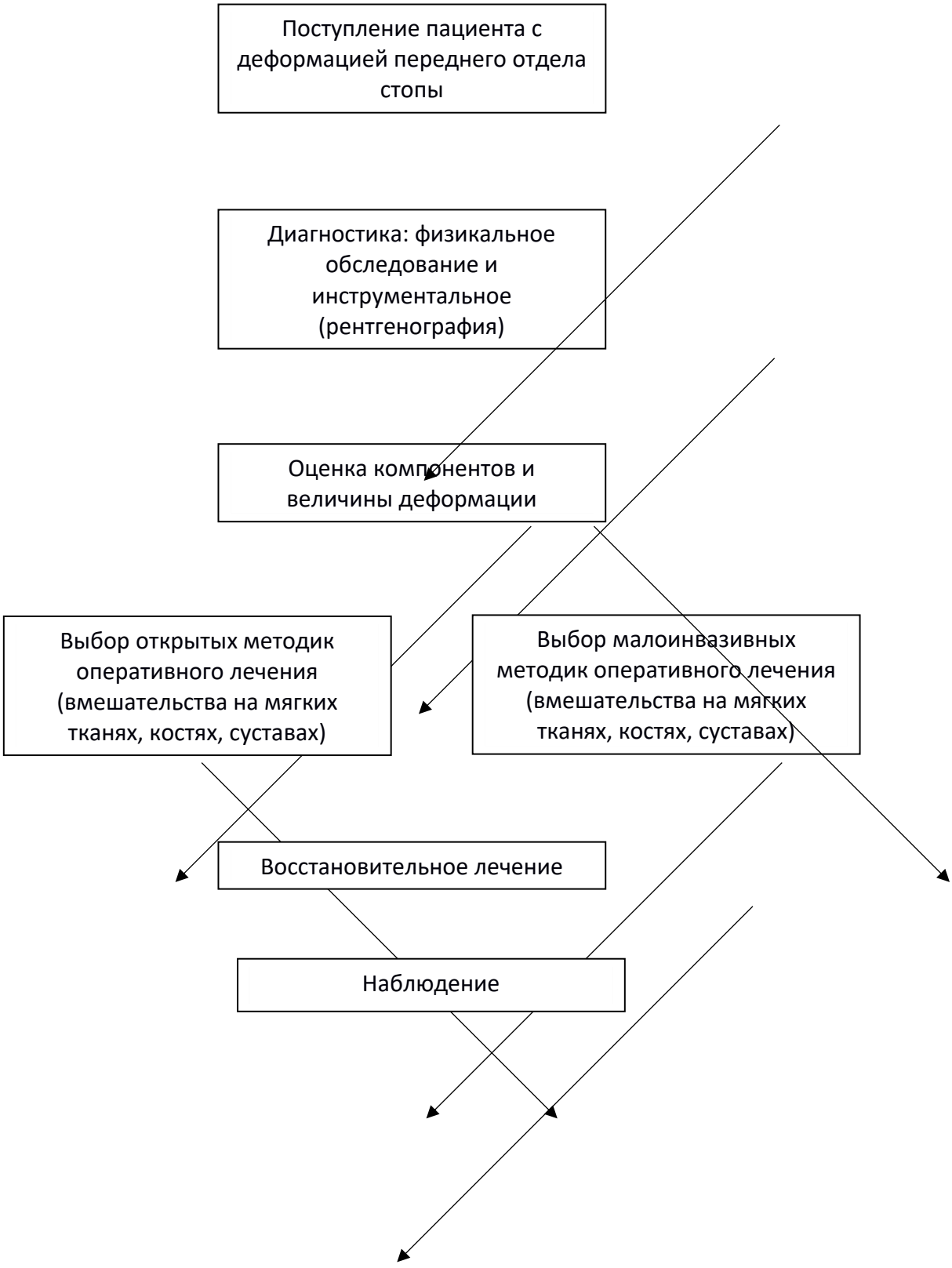
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
2. Постановление Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 05.04.2022 N 588 (ред. от 03.02.2025) "О признании лица инвалидом" (вместе с "Правилами признания лица инвалидом") (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025)
3. Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н (ред. от 06.10.2021) "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы"Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н (ред. от 06.10.2021) "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы"
4. Федеральный закон от 09.12.2010 N 351-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "О ветеранах" и статьи 11 и 11.1 Федерального закона "О социальной защите инвалидов в Российской Федерации"
5. Федеральный закон от 17.07.1999 N 178-ФЗ (ред. от 29.10.2024) "О государственной социальной помощи"

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Вальгусное отклонение большого пальца (hallux valgus) – патологическое состояние, при котором из-за слабости связок стопы происходит отклонение первой плюсневой кости и, как следствие, отклонение большого пальца. Помимо эстетического дефекта в виде выступающей костной «шишки», это может приводить к трудностям с подбором обуви,

периодическому или постоянному болевому синдрому, формированию натоптышей, мозолей, проблем с ногтем.

Диагноз устанавливается на основании рентгенологических исследований стопы и физикального осмотра врача.

Консервативное лечение может включать использование ортопедических приспособлений, лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, массаж, медикаментозную терапию, но оно может лишь временно облегчить симптомы и часто является малоэффективным. При выраженных симптомах неизбежно встает вопрос об оперативном лечении.

Во время оперативного вмешательства могут выполняться манипуляции с мягкими тканями и пересечение костей специальным образом, что позволит восстановить нормальную анатомию стопы. Для фиксации костей в необходимом положении могут быть использованы как внутренние, так и внешние фиксаторы из различных материалов.

В послеоперационном периоде необходимо соблюдать особый ортопедический режим. Он определяется в зависимости от тяжести заболевания и выбранной методикой. Одним из самых широко используемых приспособлений является ботинок Барука (обувь ортопедическая сложная и обувь ортопедическая малосложная для взрослых и детей), позволяющий разгрузить передний отдел стопы и ходить практически сразу после операции без костылей. Срок ношения ботинка определяется индивидуально, но в среднем составляет 4-6 недель.

Важным элементом лечения является послеоперационная реабилитация, направленная на снижение отека, болевого синдрома и восстановление движений в суставах. Особое внимание следует уделять упражнениям для разработки движений в первом плюснефаланговом суставе, который находится в основании большого пальца. Нужно понимать, что обычная ходьба не позволит достичь полного объема движений и следует регулярно выполнять упражнения, с которыми можно ознакомиться на приеме специалиста по лечебной физкультуре. Он также сможет посоветовать, когда и как часто их можно выполнять. К активному спорту, особенно включающему бег и прыжки, рекомендовано возвращаться не ранее 6 месяцев с момента оперативного лечения.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Название на русском языке: визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Оригинальное название: Visual Analog Scale

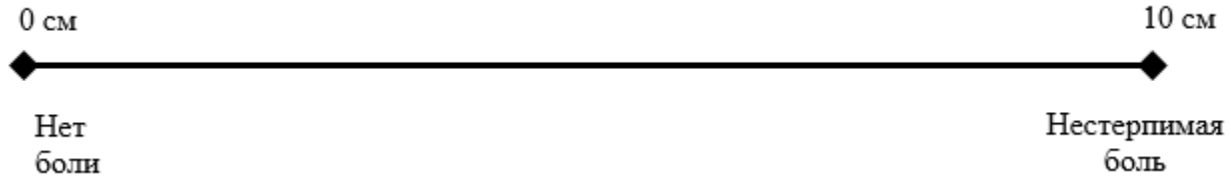
Источник: A.Williamson, B. Hoggart: Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of Clinical Nursing. 14:798-804 2005.

Тип – шкала оценки

Назначение: оценка интенсивности боли

Содержание:

Визуальная аналоговая шкала (отрезок длинной 10 см (100 мм))



Ключ: ВАШ представляет собой линию 10 см (100 мм), на которой пациенту предлагается сделать отметку, соответствующую интенсивности боли, испытываемой в данный момент (или в течение определенного времени, например, за последнюю неделю), пациент делает выбор между «нет боли» и «невыносимая боль». Далее измеряют сантиметром расстояние между началом шкалы («нет боли») и отметкой пациента, сантиметры затем переводят в баллы (1 см = 10мм= 1 баллу).

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Комбинированные врожденные и приобретенные дефекты и деформации челюстно-лицевой локализации

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M19.0, M19.1, M19.2, M19.8

Возрастная группа: **Дети**

Пересмотр не позднее:

ID:

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации

Общероссийская Общественная «Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии

Ассоциация общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России»

Оглавление

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по группе заболеваний или состояний 8

1.1 Определение группы заболеваний или состояний 8

1.2 Этиология и патогенез группы заболеваний или состояний 9

1.3 Эпидемиология группы заболеваний или состояний 10

1.4 Особенности кодирования группы заболеваний или состояний по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 12

1.5 Классификация группы заболеваний или состояний 12

1.6 Клиническая картина группы заболеваний или состояний 16

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ..17

2.1 Жалобы и анамнез 17

2.2 Физикальное обследование 19

2.3 Лабораторные диагностические исследования 24

2.4 Инструментальные диагностические исследования 25

2.5 Иные диагностические методы исследования 30

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 31

3.1 Составление плана лечения, включающего ортодонтическую реабилитацию. Подготовка к выполнению микрохирургической реконструкции или изготовление индивидуальных протезов. 31

3.2 Хирургическое лечение, включая корректирующие хирургические вмешательства 33

3.3 Профилактика инфекций области хирургического вмешательства 42

3.4 Обезболивание 45

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 46

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 51

6.Организация оказания медицинской помощи 51

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 52

Критерии оценки качества медицинской помощи 53

Список литературы.....54

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 77

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 78

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 80

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....82

Приложение В. Информация для пациента.....83

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 84

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

АБП – антибиотикопрофилактика

АД – артериальное давления

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

КТ – компьютерная томография

МБК – малоберцовый костный трансплантат

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

MRSA – метициллинорезистентный S. aureus

НАК EUCAST – Российский Национальный Комитет по Тестированию Антимикробной Восприимчивости (NACs)

НМГ - препараты низкомолекулярного гепарина (группа гепарина)

НП – нутритивная поддержка

НПВП - нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

ОЦК – объём циркулирующей крови

ПАП – периоперационная антимикробная профилактика

РАТ – реваскуляризируемый аутотрансплантат

СКАТ - Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации (2018 г.)

ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

Шкала Caprini (Каприни) – шкала оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля

ЧЛО - челюстно-лицевая область

ЧЛТ-челюстно-лицевая травма

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

Термины и определения

Внутриротовой (интраоральный) доступ – вид оперативного доступа, который выполняется путем последовательного рассечения слизистой оболочки полости рта, надкостницы, иногда и более глубоких слоев мягких тканей для визуализации челюсти.

Гигиена полости рта – комплекс мероприятий, направленный на снижение количества зубных отложений.

Закрытый перелом нижней челюсти – вид перелома, при котором не возникает сообщения щели перелома с внешней средой через рану кожи, рану (разрыв) слизистой оболочки полости рта, либо через периодонтальную щель зуба.

Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) – инфекция хирургической раны, органа или полости, возникающая в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата – до 1 года) [5, 12, 13, 32, 40].

Периоперационная антимикробная профилактика (ПАП) или антибиотикопрофилактика (АБП) – профилактическое применение антибактериальных препаратов системного действия с целью предупреждения развития (снижения риска развития) раневой инфекции в области хирургического вмешательства.

Дефект лицевого черепа (от лат. dēfectus - уменьшение, недостаток) – симптомокомплекс, характеризующийся отсутствием или утратой (потерей) части вещества костной ткани, которое ведёт к нарушению анатомической целостности структур лицевого черепа, эстетическим и функциональным расстройствам.

Деформация лицевого черепа (от лат. deformatio – искажение) – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением анатомической формы, линейных и объёмных параметров всей кости и/или её части, а так же развитием неконгруэнтного соотношения костных структур костей лицевого черепа, ведущее к анатомическим, эстетическим и функциональным расстройствам, ухудшению качества жизни.

Дефекты послеоперационные – это изъяны тканей, возникающие вследствие лечения эпителиальных злокачественных опухолей: плоскоклеточного рака дна полости рта, нижней губы, нижней челюсти, аденокарциномы твёрдого неба и верхнечелюстной пазухи, после оперативного лечения соединительнотканных опухолей – сарком.

Дефекты посттравматические – это изъяны тканей, возникающие в результате воздействия травмирующего агента силой, превышающей прочность костных структур, ведущих к образованию дефекта. Наиболее часто подобные повреждения возникают после дорожно-транспортных происшествий, огнестрельных ранений.

Иммобилизации челюсти — это закрепление отломков челюсти при ее переломе в правильном положении на срок, необходимый для их сращения (консолидации), т.е. до образования костной мозоли.

Клиническое питание — это процесс обеспечения адекватного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приёма пищи, включающих в себя парентеральное питание, энтеральное питание или их комбинацию.

Кожный перфорантный сосуд – сосуд, отходящий от основного осевого питающего ствола трансплантата, кровоснабжающий кожную «площадку» комбинированного аутотрансплантата.

Комбинированный дефект лица – одновременно протяжённый костный и обширный мягкотканный дефекты челюстно-лицевой локализации.

Ложный сустав (неправильно сросшийся перелом) - вариант сращения костных отломков, когда по прошествии двойного среднего срока, необходимого для формирования полноценной костной мозоли, рентгенологические признаки консолидации отсутствуют, а также сохраняется подвижность костных фрагментов.

Наружный доступ – вид оперативного доступа, который выполняется путем последовательного рассечения кожи, подкожной жировой клетчатки и более глубоких слоев мягких тканей для визуализации челюсти. Остеосинтез – соединение отломков кости при ее переломе или реконструктивной операции с использованием различного рода конструкций (проволочный шов, накостная минипластина и т.д.).

Нутритивная поддержка — это научно обоснованная система диагностических и лечебных мероприятий, направленных на поддержание необходимых метаболических и структурно-функциональных процессов в организме, обеспечивающих последнему должный гомеостаз и адаптационные резервы; процесс субстратного обеспечения больных с использованием специальных методов, отличающихся от обычного питания, искусственно созданных питательных смесей различной направленности.

Нутриционное питание – это комплекс мероприятий, направленных на обеспечение относительно устойчивого трофического гомеостаза с целью оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов организма и адаптационных резервов.

Остеомиелит челюсти (от греческих слов: osteo от osteon — «кость»; myelo — «мозг»; -itis — «воспаление») — это острый инфекционно-воспалительный (или гнойно-некротический) процесс инфекционно-аллергической природы одонтогенного или неодонтогенного происхождения, при котором зона поражения распространяется одновременно во всех структурных компонентах костной ткани челюстной кости, а также в окружающих мягких тканях, вызываемый пиогенными (производящими гной) бактериями или микобактериями с образованием участка нежизнеспособной ткани.

Острый одонтогенный остеомиелит – это острый одонтогенный инфекционно-воспалительный процесс, при котором зона поражения в кости распространяется за пределы зубо-альвеолярного сегмента, явившегося местом локализации входных ворот для возбудителя заболевания, на пародонт соседних зубов или тело челюсти.

Остеонекроз (ОН) – это поражение различных отделов кости полиэтиологической природы, возникающее в ответ на прогрессирующее нарушение в ней микроциркуляции и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости. По мнению сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, по этиологии, патогенезу или данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОН условно разделяют на 4 категории:

1. **Ишемический ОН** (**аваскулярный** асептический некроз), развивающийся в ответ на прекращение сосудистого питания кости при тромбозе сосуда. Применительно к таким же изменениям, происходящим в костном мозге, чаще употребляется термин «инфаркт кости».

2. **ОН**, возникающий **вследствие** патологических изменений, связанных с **отеком костного мозга или субхондральных отделов кости**, чаще ассоциируется с хроническими артритами, артрозом, локальным и генерализованным остеопорозом.

3. **ОН** челюсти, **связанный с применением бисфосфонатов** (**БОНЧ)** для лечения костных метастазов у онкологических больных (солидные опухоли, карцинома молочной, предстательной железы).

4. **Спорадический ОН** (болезнь Пертеса, Хасса и т. д.).

Рассматривают также **глюкокортикоидный остеонекроз**, который вместе с **бисфосфонатным** относят к **ятрогенным**.

Реваскуляризируемый костный аутотрансплантат (от англ.: revascularization – подключение к новому источнику сосудистого питания), **или свободный лоскут** – это кровоснабжаемый комплекс аутотканей, включающий костный сегмент с прилежащими мышцами в виде муфты, имеющий осевую систему кровоснабжения или надкостничный тип кровоснабжения с восстановлением питания после наложения сосудистых анастомозов с реципиентными сосудами (реваскуляризация).

Репозиция фрагментов кости – процедура, целью которой является сопоставление фрагментов кости.

Сосудистая ножка – основной сосудистый пучок трансплантата, включающий артерию и вену (или 2 вены), кровоснабжающий весь конгломерат тканей, входящих в состав аутотрансплантата.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Приобретённые дефекты и деформации мягких тканей и костей челюстно-лицевой локализации – это изъяны тканей, возникающие вследствие заболеваний, травм или последствий лечения, характеризующиеся нарушением целостности костных структур и мягких тканей лица, сопровождающиеся рубцовыми изменениями слизистой оболочки полости рта, носо-, рото- и гортаноглотки и стойкими нарушениями функции жевательного и речевого аппарата, приводящие к утрате исходного эстетического внешнего вида, ухудшению качества жизни и социальной дезадаптации человека.

Травмы ЧЛО у детей сопровождаются не только значительными повреждениями ее остром периоде, но и последствиями, связанными с задержкой развития и роста тканей лица и челюстей, вызывая устойчивые посттравматические деформации.

Врожденные дефекты и деформации мягких тканей и костей челюстно-лицевой области у детей – это изменения, которые возникают в результате аномалий развития, проявляющиеся в нарушении структуры и функции тканей лица. Эти дефекты могут включать как мягкие ткани (например, кожу и слизистые оболочки), так и костные структуры.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Врожденные дефекты могут быть обусловлены следующими факторами:

1. Генетические факторы. Наследственные заболевания и мутации могут приводить к аномалиям развития челюстно-лицевой области. Например, синдромы, такие как синдром Гольденхара, синдром Патау и другие, могут быть связаны с врожденными дефектами.

2. Экологические факторы. Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды во время беременности (например, токсические вещества, радиация) может нарушить нормальное развитие плода.

3. Инфекционные агенты. Инфекции, перенесенные матерью во время беременности (например, краснуха, цитомегаловирус), могут привести к аномалиям в развитии челюстно-лицевой области у ребенка.

4. Недостаток питательных веществ. Дефицит витаминов и минералов (например, фолиевой кислоты) в период беременности может способствовать развитию врожденных дефектов.

Приобретенные дефекты могут возникать у детей вследствие следующих причин:

1. Травмы. Переломы и повреждения мягких тканей челюстно-лицевой области в результате несчастных случаев или травм могут привести к приобретенным деформациям.

2. Заболевания. Воспалительные процессы (например, остеомиелит), опухоли или другие патологии могут вызывать разрушение костной ткани и мягких тканей.

3. Хирургические вмешательства. Операции на челюстно-лицевой области (например, удаление опухолей или зубов) могут привести к образованию рубцов и деформациям.

4. Инфекции. Некоторые инфекции (например, паротит или герпес) могут вызывать воспаление и повреждение тканей лица.

К патогенетическим причинам врожденных дефектов относятся:

1. Нарушение эмбрионального развития. В результате генетических или экологических факторов происходит сбой в процессе формирования тканей и органов в ранние сроки беременности.

2. Аномалии миграции клеток. Неправильная миграция клеток во время эмбриогенеза может приводить к недостаточному развитию или неправильному расположению структур челюстно-лицевой области.

3. Дисфункция молекулярных сигналов. Нарушения в молекулярных сигналах, отвечающих за развитие тканей, могут приводить к аномалиям.

Приобретенные дефекты могут быть обусловлены:

1. Вторичные изменения тканей. Травмы или заболевания приводят к разрушению нормальной структуры тканей, что вызывает воспалительные реакции и образование рубцов.

2. Компенсаторные механизмы. При утрате функции отдельных структур (например, зубов) могут происходить изменения в смыке зубов и положении челюсти.

3. Хронические воспалительные процессы. Длительное воспаление может приводить к деструкции костной ткани и изменению анатомии челюстно-лицевой области.

Во всех случаях необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента для выбора оптимального подхода к лечению и реабилитации.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Врожденные пороки челюстно-лицевой системы у детей представляют собой значимую проблему в области педиатрической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Эти пороки могут варьироваться от незначительных аномалий до серьезных деформаций, требующих комплексного лечения. Эпидемиология врожденных пороков челюстно-лицевой системы показывает, что их распространенность составляет примерно 1-3% среди новорожденных, что делает их одними из наиболее распространенных аномалий развития.

Наиболее часто встречающимися врожденными пороками являются заячья губа и волчья пасть. Эти аномалии могут проявляться как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Заячья губа встречается у 1 из 1000-1500 новорожденных, тогда как волчья пасть имеет аналогичную частоту. Эти пороки чаще наблюдаются у мальчиков, хотя волчья пасть может встречаться с равной частотой у обоих полов.

Другие врожденные аномалии челюстно-лицевой системы включают микрогнатию, макрогнатию, а также различные формы дисплазии и асимметрии лица. Микрогнатия, например, может быть связана с синдромами, такими как синдром Патау или синдром

Тричера Коллинза. Частота этих аномалий варьируется в зависимости от географического региона и этнической принадлежности.

Факторы риска для развития врожденных пороков челюстно-лицевой системы включают генетическую предрасположенность, воздействие тератогенных факторов во время беременности (таких как алкоголь, наркотические средства или некоторые медикаменты), а также наличие сопутствующих заболеваний у матери. Например, женщины с диабетом или ожирением имеют повышенный риск рождения ребенка с врожденными аномалиями.

Важно отметить, что ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход к лечению таких пороков могут значительно улучшить качество жизни детей и их семей. Современные методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, позволяют выявлять некоторые из этих аномалий еще до рождения ребенка. После рождения необходима комплексная оценка состояния ребенка с привлечением специалистов различных профилей — врачей-детских хирургов, врачей-ортодонтов и медицинских логопедов — для разработки индивидуального плана лечения.

Доброкачественные опухоли эпителиального происхождения у детей встречаются достаточно часто, особенно в возрасте от 5 до 15 лет. Одной из наиболее распространенных является амелобластома, которая составляет около 18% всех доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований челюстей. Эта опухоль чаще локализуется на нижней челюсти, особенно в области ее угла и ветви. Остеобластокластома, хотя и практически не встречается у детей до 12 лет, может быть диагностирована у подростков и составляет 15-20% всех доброкачественных опухолей костей.

Миксома также является одной из наиболее распространенных опухолей челюстно-лицевой области у детей и подростков, чаще всего обнаруживаясь в возрасте от 10 до 30 лет с равной частотой поражения верхней и нижней челюстей. Удельная составляющая миксомы составляет около 8%. Фиброзная дисплазия выявляется чаще в период прорезывания постоянных зубов и полового созревания, когда происходит активизация эндокринной системы и интенсивный рост челюстей и других костей лицевого скелета.

Среди травм наиболее часто встречаются бытовые травмы. Мальчики чаще подвергаются бытовым травмам по сравнению с девочками, особенно в возрасте от 5 до 15 лет, когда они наиболее активны. Транспортные травмы также имеют место среди детей, особенно в теплое время года (апрель-сентябрь), и они чаще встречаются у мальчиков.

Огнестрельные ранения с повреждением костей составляют около 10-15%, но их частота среди детей значительно ниже по сравнению со взрослыми. Производственные травмы среди детей встречаются реже, но могут иметь место в случае несчастных случаев на производстве или во время трудового обучения.

Остеомиелитический процесс может развиваться у детей всех возрастов, но чаще всего он наблюдается в подростковом возрасте (от 12 до 18 лет), причем остеомиелит у мальчиков встречается чаще, чем у девочек. Локализация остеомиелита также имеет свои особенности: остеомиелит верхней челюсти составляет около 15% всех случаев, тогда как остеомиелит нижней челюсти — около 85%. Одонтогенный остеомиелит нижней челюсти встречается чаще (68%) по сравнению с верхней (32%). Частота встречаемости бисфосфонатного остеонекроза среди детей, получающих препараты на основе золедроновой кислоты** (бисфосфонаты), составляет от 11 до 27%. Остеорадионекроз нижней челюсти также наблюдается чаще, чем верхней, и составляет от 10% до 40% среди пациентов детского возраста, которые получали лучевую терапию в области головы и шеи.

Частичное вторичное отсутствие зубов (потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита) наиболее часто встречающаяся патология, которая может сопровождаться атрофией альвеолярного отростка (части) челюсти. Является одним из самых распространённых заболеваний: по данным Всемирной организации здравоохранения, им страдают до 75% населения в различных регионах земного шара и встречается во всех возрастных группах пациентов.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

M19.0 Первичный артроз других суставов

M19.1 Посттравматический артроз других суставов

M19.2 Другой вторичный артроз

M19.8 Другой уточненный артроз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1. По этиологии

1) Посттравматические - как результат воздействия физических факторов: механической травмы (огнестрельной и неогнестрельной (в том числе производственной (промышленной и сельскохозяйственной) и непроизводственной (бытовой, уличной, спортивной, транспортной, операционной)); термической (ожогов и обморожений); электротравмы; химической травмы: кислотами, щелочами и другими агрессивными веществами.

2) Послеоперационные - после удаления доброкачественных и злокачественных опухолей и опухолеподобных образований;

3) Постинфекционные - после перенесённых инфекций (неспецифических и специфических гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и костей лицевого черепа) и некрозы тканей в результате выраженных расстройств кровообращения;

4) После лучевого воздействия на ткани челюстно-лицевой области;

5) Костный (остеонекроз или бифосфатный) некроз челюстей;

6) После асептического воспаления;

7) Врожденные дефекты челюстно-лицевой области.

2. По локализации

Существует множество классификаций, описывающих дефекты нижней челюсти, разработанных различными авторами (Дунаевский В.А., 1957; Павлов Б.Л., 1972; Ходорковский М.А., 1999; Матякин А.Е., А.А. Уваров и др., 1993; David d et al., 1989; Carion J.L., Payement G. et al., 1994). Эти классификации были созданы в контексте использования аваскулярных костных трансплантатов, однако некоторые из них остаются актуальными и в настоящее время.

Выбор донорской зоны для забора васкуляризированного костного трансплантата зависит от локализации дефекта нижней челюсти, что делает необходимым использование системы деления челюсти на сектора. Наиболее широко применяется классификация J.B. Boyd et al. (1991), которая основывается на величине поражения и вовлечении в дефект «ключевых зон» (мыщелковый отросток, угол нижней челюсти и подбородочный отдел). Эстетические и функциональные результаты операции во многом зависят от точного восстановления этих участков.

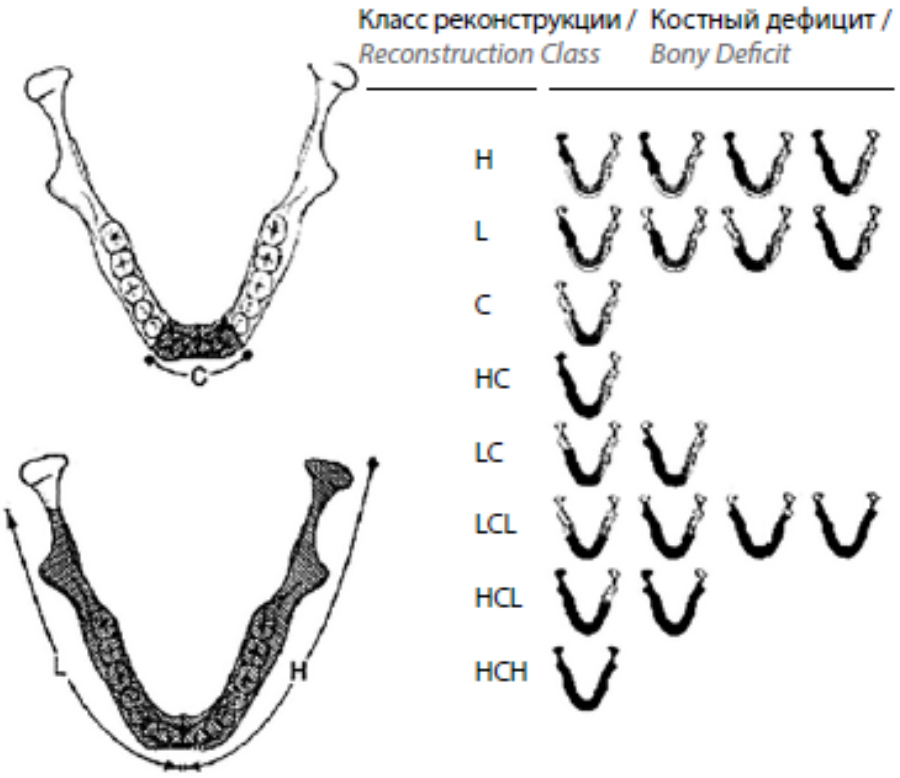
Классификация J.B. Boyd основана на системе, предложенной Б.Л. Павловым в 1972 году, и выделяет три сектора нижней челюсти (Рисунок 1):

H — боковые дефекты любой длины в области ветви с суставной головкой, углом и половиной подбородка (включает 1, 2 или 3 «ключевые зоны»);

L — дефекты аналогичные сектору H, но без мыщелкового отростка (включает 1 или 2 «ключевые зоны»);

C — дефекты центрального сегмента, содержащего 4 резца и 2 клыка (включает 1 «ключевую зону»).

Комбинации этих обозначений возможны (например, дефект от угла до угла обозначается как LCL). С точки зрения хирургической тактики такое деление позволяет



точно определить количество необходимых остеотомий.

Рисунок 1. Классификация J.B. Boyd

В 1993 году J.B. Boyd с соавторами предложили дополнить классификацию обозначениями для утраченных околочелюстных мягких тканей: «с» — дефект кожи, «м» — слизистой оболочки, «sm» — кожи и слизистой оболочки.

Некоторые хирурги отмечают недостаток классификации J.B. Boyd в том, что она не учитывает множество возможных вариантов дефектов нижней челюсти в рамках одного класса и не предоставляет информации о локализации мягкотканевых дефектов, которые часто сопровождают костные у онкологических пациентов. Однако этот недостаток может рассматриваться как преимущество, упрощающее классификацию. Например, при опухоли в области дна рта при половинной резекции нижней челюсти у онкологического больного необходимо формировать малоберцовый трансплантат с большим мягкотканевым компонентом для успешной реконструкции как костной структуры нижней челюсти, так и мягких тканей со стороны полости рта. Аналогичные принципы применимы к другим локализациям опухолей и выбору наиболее подходящего трансплантата.

В настоящее время наиболее распространенной при оценке дефектов верхней челюсти является классификации J. S. Brown и R. J. Shaw (2010) (Рисунок 2), в которой, кроме дефекта костных структур, дополнительно учитывают все его составляющие: покровные ткани, ротоглотку, основание черепа, твёрдую мозговую оболочку. Предложены следующие символы для обозначения дефектов:

– верхней челюсти - MXD,

– покровных тканей и кожи - S,

– глотки - Ph,

– основания черепа - Bs,

– твёрдой мозговой оболочки - Dm.

Такой подход необходим для определения тактики реконструкции и выбора аутотрансплантата в зависимости от составляющих дефекта.

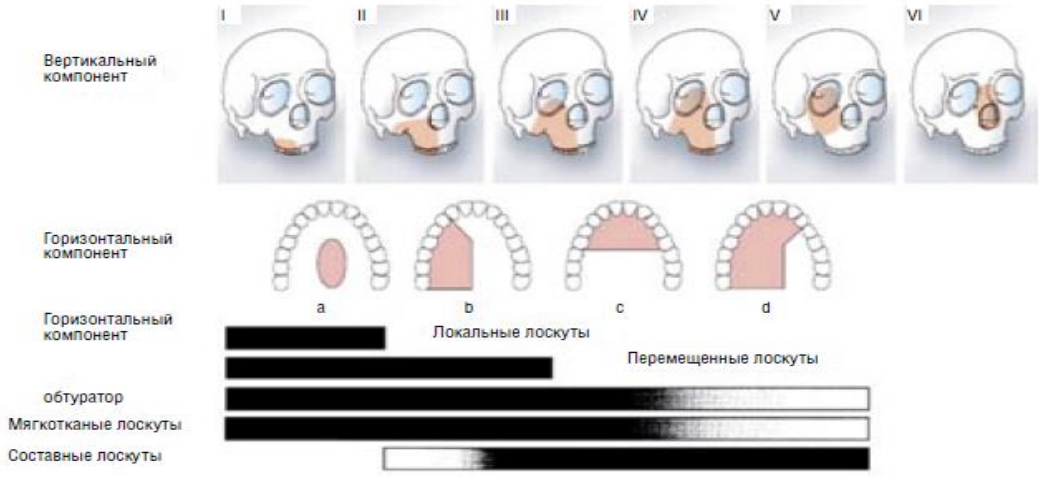


Рисунок 2. Модифицированная классификация дефектов верхней челюсти J.S. Brown и R.J. Shaw.

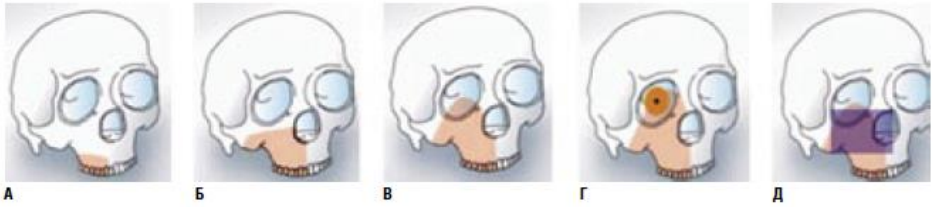


Рисунок 3. Классификация дефектов верхней челюсти, предложенная в 2010 г. Z. Durrani и соавт. (адаптировано из [14]): а – альвеоэктомия, б, в, г, д – максиллэктомия субтотальная, тотальная, радикальная, сочетанная соответственно.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Как при приобретенных, так и при врожденных дефектах челюстно-лицевой области, могут иметь место следующие нарушения:

1. Нарушение целостности тканей. Врожденные и приобретённые дефекты могут проявляться в виде аномалий, таких как заячья губа или волчья пасть, а также других изменений, которые затрагивают как мягкие, так и костные ткани.
2. Функциональные нарушения. Дети с такими изменениями могут сталкиваться с трудностями при жевании, глотании и произнесении слов. Это связано с тем, что аномалии в строении челюсти и лица могут мешать нормальному функционированию ротовой полости.
3. Эстетические изменения. Врожденные и приобретенные дефекты могут значительно влиять на внешний вид ребенка, что может вызвать у него неуверенность в себе и затруднения в общении с другими детьми.
4. Качество жизни. Дети с такими изменениями могут испытывать дискомфорт и ограничения в своих действиях, что может повлиять на их игры и взаимодействие со сверстниками.

Приобретенные и врожденные дефекты челюстно-лицевой области могут вызывать ряд серьезных нарушений, которые затрагивают как физическое, так и психологическое состояние ребенка. Одним из наиболее заметных аспектов является нарушение целостности тканей. Врожденные аномалии, такие как заячья губа или волчья пасть, представляют собой примеры изменений, которые могут затрагивать как мягкие, так и костные ткани. Эти

дефекты могут варьироваться по степени выраженности и локализации, что в свою очередь влияет на подходы к их лечению и реконструкции.

Функциональные нарушения также являются важной составляющей проблемы. Дети с такими изменениями часто сталкиваются с трудностями при жевании, глотании и произнесении слов. Аномалии в строении челюсти и лица могут препятствовать нормальному функционированию ротовой полости, что приводит к затруднениям в выполнении базовых жизненных функций. Эти функциональные ограничения могут негативно сказаться на питании ребенка и его способности к социализации.

Эстетические изменения, вызванные врожденными или приобретенными дефектами, также играют значительную роль в жизни ребенка. Внешний вид может существенно изменяться из-за аномалий в строении лица, что может привести к снижению самооценки и неуверенности в себе. Дети с такими изменениями могут испытывать трудности в общении со сверстниками, что может усугубить их социальную изоляцию и привести к эмоциональным проблемам.

Качество жизни детей с дефектами челюстно-лицевой области также может значительно пострадать. Они могут испытывать дискомфорт и ограничения в своих действиях, что влияет на их способность участвовать в играх и взаимодействовать с другими детьми. Эти ограничения могут привести к снижению уровня активности и общему ухудшению психоэмоционального состояния ребенка.

Таким образом, врожденные и приобретенные дефекты челюстно-лицевой области представляют собой комплексную проблему, требующую междисциплинарного подхода для эффективного лечения и реабилитации детей. Необходимость учета всех этих аспектов подчеркивает важность ранней диагностики и своевременного вмешательства для минимизации негативных последствий для здоровья и качества жизни ребенка.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

Диагностика дефектов челюстно-лицевой области строится на сборе анамнеза, жалоб и клиническом обследовании пациента. Если причиной имеющихся жалоб являются какие-либо патологические процессы в челюстно-лицевой области (включая травмы,

онкологические заболевания, врожденные дефекты), или они являются следствием выполненного ранее лечения или других вмешательств в данной области, необходимо рассмотреть возможность реконструктивно-пластического лечения и реабилитации. Так дети с приобретенными и врожденными дефектами челюстно-лицевой области часто предъявляют разнообразные жалобы, которые могут варьироваться в зависимости от типа и степени выраженности дефекта. Основные жалобы включают:

1. Трудности при жевании и глотании. Дети могут сообщать о болях или дискомфорте во время еды, а также о затруднениях при проглатывании пищи. Это может быть связано с неправильным смыканием челюстей или аномалиями в строении зубочелюстной системы.

2. Проблемы с речью. Часто родители отмечают, что ребенок испытывает трудности в произнесении определенных звуков или слов. Это может быть связано с недостаточной подвижностью мягкого неба или аномалиями в строении губ и языка.

3. Эстетические жалобы. Дети могут выражать недовольство своим внешним видом, особенно если дефекты приводят к заметным изменениям в форме лица. Это может вызывать у них неуверенность в себе и социальную изоляцию.

4. Боль и дискомфорт. Некоторые дети могут жаловаться на периодические боли в области челюсти, лица или ушей, что может быть связано с неправильным прикусом или воспалительными процессами.

5. Ограничения в физической активности. В некоторых случаях дети могут испытывать ограничения в играх и физической активности из-за дискомфорта или страха травмироваться.

Сбор анамнеза детей с приобретенными и врожденными дефектами челюстно-лицевой области представляет собой комплексный процесс, включающий как медицинские, так и социальные аспекты. Сбор анамнеза и жалоб следует производить не только у больного ребенка, но дополнительно получать сведения от сопровождающих лиц и родственников. В случае врожденных аномалий особое внимание уделяется наличию подобных проблем у родителей или других членов семьи, что может указывать на генетическую предрасположенность. Также важно учитывать анамнез беременности, включая возможные инфекции, токсикозы и прием медикаментов, поскольку эти факторы могут сыграть значительную роль в возникновении дефектов.

Для детей с приобретенными дефектами необходимо собрать информацию о травмах, операциях или заболеваниях, которые могли привести к изменениям в структуре челюсти и лица. Например, травмы головы или лица могут вызвать серьезные анатомические изменения, требующие дальнейшего вмешательства. Важно также оценить общее развитие ребенка, включая физическое, эмоциональное и социальное развитие. Наличие задержек в развитии может указывать на более серьезные проблемы и потребовать дополнительного внимания.

Социальная адаптация ребенка является еще одним важным аспектом анамнеза. Необходимо выяснить, как он справляется со своим состоянием в социальной среде: есть ли у него друзья, как он общается со сверстниками и испытывает ли трудности в школе. Эти факторы могут существенно влиять на психоэмоциональное состояние ребенка и его качество жизни.

Кроме того, информация о ранее проведенных хирургических вмешательствах или ортодонтическом лечении имеет значение для планирования дальнейшего лечения. Тщательный сбор жалоб и анамнеза является важным этапом диагностики и разработки индивидуализированного подхода к каждому пациенту с учетом его уникальных потребностей и обстоятельств. Это позволяет врачам не только более точно оценить текущее состояние здоровья ребенка, но и выработать оптимальную стратегию лечения для достижения наилучших результатов.

2.2 Физикальное обследование

При обследовании детей нужно соблюдать принцип максимальной информативности при минимальной инвазивности. Всем детям с дефектами ЧЛО необходимо проводить физикальное обследование для уточнения диагноза и определения тактики лечения, включающее:

1. оценка общего состояния пациента;
2. осмотр ЧЛО и полости рта;
3. пальпацию ЧЛО.

- **Рекомендуется** при физикальном обследовании пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации проведение общеклинического осмотра (цвет кожного покрова, слизистых, роговиц; частота сердечных сокращений; показатели артериального давления; частота дыхательных движений; пальпация живота и

т.п.) пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации для уточнения диагноза и определения тактики лечения [11].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Соматический статус у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации должен характеризоваться удовлетворительным общим состоянием, отсутствовать жалобы. Общее состояние пациентов не должно быть нарушено, температуры тела должна быть в пределах физиологической нормы.*

- **Рекомендуется** проведение внешнего осмотра пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения [12; 18].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *При внешнем осмотре пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации выявляется нарушение конфигурации лица за счёт наличия послеоперационного (или посттравматического) дефекта, локализующегося в зоне костных структур нижней (верхней) челюсти, скуловых костей и дуг, костей носа, околочелюстных мягких тканей, слизистой оболочки и тканей полости рта. Кожа должна быть физиологической окраски, собираться в складку. Возможно наличие рубцовых изменений у пациентов после выполненных ранее оперативных вмешательств или травм. При пальпации регионарные лимфатические узлы не увеличены. У пациентов с онкологическим генезом дефектов челюстно-лицевой локализации, ранее оперированных, возможно наличие нескольких пальпируемых лимфатических узлов, безболезненных при пальпации, без признаков абсцедирования и метастазирования. Могут отмечаться признаки рубцовой контрактуры жевательных мышц при локализации дефекта челюсти или околочелюстных мягких тканей в области жевательных мышц. Приём пищи, глотание могут быть затруднены.*

- **Рекомендуется** проведение пальпации органов и тканей челюстно-лицевой локализации, пальпация органов полости рта с осмотром органов полости рта пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью уточнения диагноза и тактики лечения [12; 219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *При проведении пальпации у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации в зоне локализации дефекта костных структур или околочелюстных мягких тканей и/или слизистой оболочки обращают внимание на наличие сообщения полости рта с полостью верхнечелюстной пазухи, на локализацию, степень смещаемости (возможность перемещения в ортотопическое положение) сохранившихся культей нижней челюсти, на объём открывания рта, на возможность смыкания губ, век [59;72;76].*

- **Рекомендуется** определение степени открывания рта и ограничения подвижности нижней челюсти у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью уточнения диагноза и тактики лечения [12; 18; 219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *При осмотре пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации ограничение открывание рта может быть обусловлено локализацией дефекта тканей в области жевательных мышц, что приводит к их рубцовой контрактуре.*

- **Рекомендуется** проведение перкуссии при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области, пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью уточнения диагноза, определения тактики лечения и показаний для приема (осмотра, консультации) врачом-стоматологом-терапевтом первичного [16; 43; 220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *При осмотре пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации перкуссия зубов должна быть безболезненна. Полость рта должна быть санирована перед выполнением оперативного вмешательства в плановом порядке.*

- **Рекомендуется** определение степени патологической подвижности зубов у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с

целью уточнения диагноза и тактики лечения и показаний для консультации врачом – стоматологом-хирургом [12; 18; 219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *При осмотре пациента с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации не должно выявляться наличие патологической подвижности зубов. Полость рта должна быть санирована перед выполнением оперативного вмешательства в плановом порядке.*

Рекомендуется определить снижение или отсутствие чувствительности кожи нижней губы и подбородка или верхней губы и подглазничной области на стороне дефекта костных структур и/или околочелюстных мягких тканей у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [16; 43; 220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Симптом гипостезии участков кожи, слизистой оболочки и/или околочелюстных мягких тканей, обусловлен механическим нарушением целостности нерва, проходящего через участок челюстной кости в зоне дефекта, иннервирующего соответствующий участок околочелюстных мягких тканей и/или слизистой оболочки.*

Рекомендуется проведение приема (осмотра, консультации) врача-терапевта первичного, в случае наличия у пациента с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации сопутствующей патологии с целью диагностики и определения тактики лечения [12; 18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *врач-терапевт оценивает общесоматический статус больного, уточняет диагноз сопутствующих заболеваний, определяет показания к проведению дополнительных методов исследований (ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления (АД-мониторирование), УЗИ внутренних органов т.д.) [11].*

Рекомендуется выполнение приема (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичного для уточнения диагноза при наличии у пациента с приобретёнными дефектами и

деформациями челюстно-лицевой локализации глазодвигательных нарушений, эно- или экзофтальма, гипофтальма, анизокории, диплопии, изменении остроты зрения и других проявлений патологии органа зрения [209; 222; 234; 250].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Врач-офтальмолог выполняет биомикрофотографию глазного дна с использованием фундус-камеры, биомикроскопию глазного дна, выявляет признаки атрофии зрительного нерва и отёка диска зрительного нерва, зрительные нарушения, которые могут свидетельствовать о развитии внутричерепной патологии.*

Рекомендуется проведение приема (осмотр, консультация) врача-невролога первичного (по показаниям – врача-нейрохирурга) для уточнения диагноза пациентам с приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации (при наличии в анамнезе изменения чувствительности в челюстно-лицевой локализации, изменение тонуса жевательной и мимической мускулатуры, головной боли, головокружения, потери сознания, потери памяти) на этапе постановки диагноза [209; 222; 234; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *врач-невролог оценивает неврологический статус, определяет показания к проведению дообследования при подозрении на осложнения. При развитии невропатии ветвей тройничного нерва проводит осмотр, рекомендует дообследование, уточняет диагноз и назначает лечение.*

Рекомендуется проведение приема (осмотра, консультации) врача-оториноларинголога первичного у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации для уточнения диагноза при наличии у пациента с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации признаков повреждения и/или патологических изменений ЛОР-органов [209; 222; 234; 250].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *врач-оториноларинголог оценивает состояние ЛОР-органов, уточняет диагноз, корректирует комплексное лечение, составляет план мероприятий для предупреждения развития осложнений со стороны ЛОР-органов во время и после*

выполнения оперативного вмешательства по поводу приобретённых дефектов и деформаций челюстно-лицевой локализации. Особое внимание следует обращать на пациентов в послеоперационном периоде в том случае, если проводится продлённая интубация через носовой ход до 3-5 суток, и/или установлен назогастральный зонд в связи с имеющимися рисками развития гнойно-воспалительных осложнений в околоносовых пазухах и «восходящих» внутричерепных осложнений [45].

Рекомендуется осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный всем пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями костей лицевого черепа перед выполнением анестезиологического пособия с применением комбинированного эндотрахеального наркоза или сочетанной анестезии перед проведением оперативного вмешательства с целью определения возможных противопоказания к его выполнению [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *выбор методики анестезии определяется общим состоянием больного и объёмом запланированного хирургического вмешательства по поводу приобретённых дефектов и деформаций челюстно-лицевой локализации. Реконструктивные операции в области головы и шеи зачастую сопряжены с выраженной кровопотерей и предполагают интраоперационную гемотрансфузию.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется выполнение комплекса предоперационного исследования: общего (клинического) анализа крови развёрнутого, общего (клинического) анализа мочи, исследование уровня общего белка в крови, уровня альбумина в крови, уровня ферритина в крови, уровня трансферрина сыворотки крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза по показаниям, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови для проведения планового оперативного вмешательства у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью уточнения диагноза и тактики лечения перед выполнением оперативного вмешательства по согласованию с анестезиологом [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *всем пациентам с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации необходимо проводить: 1) общий (клинический) анализ крови развернутый; 2) определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор); 3) анализ крови биохимический общетерапевтический с определением активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение антигена (HbcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови с целью оценки общего состояния; 4) коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время, исследование уровня фибриногена в крови, агрегации и адгезии тромбоцитов, определение международного нормализованного отношения (МНО), концентрации D-димера, активности антитромбина-III в крови для лабораторного контроля за терапией лекарственными препаратами; 5) исследование уровня общего белка, альбумина в крови, трансферрина, С-реактивного белка в сыворотке крови; 4) общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня мочевины в моче [7, 14, 15 , 35, 46]. Исследования проводятся в рамках предоперационной подготовки пациента по итогам приема (осмотра, консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного перед выполнением оперативного вмешательства и на этапе стационарного лечения в послеоперационном периоде для оценки динамики и/или коррекции лечения.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется проведение ортопантомографии челюстей пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области в предоперационном периоде с целью первичной скрининговой оценки характеристик (локализации и протяжённости) дефекта нижней челюсти, а также для планирования

предстоящей операции и ортодонтической реабилитации, в послеоперационном периоде с целью ранней оценки результатов хирургического лечении [8; 12; 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *проведение ортопантомографии челюстей пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации в предоперационном периоде выполняется при отсутствии технической возможности проведения компьютерной томографии (КТ) лицевого отдела черепа [12].*

Рекомендуется пациентам с приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации проведение компьютерной томографии лицевого отдела черепа с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией с целью уточнения характера и уровня распространения патологического процесса в костных структурах челюсти и планирования границ резекции тканей при выполнении одномоментно онкологического и реконструктивного оперативного вмешательства; для уточнения размеров, протяжённости и конфигурации дефекта костных структур челюсти при выполнении вторичной пластики. По показаниям на основании полученных результатов изготавливают стереолитографические модели и резекционные шаблоны, которые используют на предоперационном этапе и интраоперационно для выполнения прецизионной резекции и точной реконструкции челюстно-лицевого скелета, а также при планировании в дальнейшем дентальной имплантации [7;8;12;13;15;32;72;88;94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *в комплексном обследовании для более точной диагностики применяют компьютерную томографию лицевого отдела черепа с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией, позволяющую установить и определить изменения в костной ткани. Данный метод исследования позволяет получить чёткое изображение кортикального слоя, оценить состояние окружающих мягких тканей, определить наличие, детально визуализировать. Протокол проведения КТ-исследования следует согласовывать с специалистами по лучевой диагностике, IT-технологиям, инженерами отделений лучевой диагностики, совместно с ними разрабатывать специальные протоколы проведения КТ-исследования, оценивать результаты проведённого исследования и выполнять планирование и моделирование*

оперативного вмешательства с использованием виртуальной трёхмерной модели головы [7;8;12;13;15;23;32;72;88;94].

Рекомендуется при планировании выполнения микрохирургической реконструкции с использованием свободных лоскутов выполнение компьютерной томографии нижней конечности с внутривенным болюсным контрастированием донорской области с контрастным усилением для исключения анатомических особенностей или патологий, повышающих риск забора свободного лоскута или делающих его невозможным, и для осуществления моделирования свободного лоскута [2; 114]. Изготовленные с помощью аддитивных технологий стереолитографические модели и операционные шаблоны применяют при заборе и моделировании костного или мягкотанно-костного трансплантата по форме утраченного сегмента челюсти и/или изготовления имплантатов, при планировании в дальнейшем внутрикостной дентальной имплантации [7;8; 12;13;15;23;29;40;67;72;87;89;90;94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *в предоперационном периоде у пациентов с дефектами и деформациями костей лицевого черепа при наличии показания и технической возможности выполнения показано применение аддитивных технологий, при этом совместно с врачом-рентгенологом, специалистом по лучевой диагностике и IT-технологиям уточняют размеры, локализацию и конфигурацию дефекта по изображениям КЛКТ-исследования или МСКТ-исследования донорской и реципиентной зоны, определяют истинные размеры костного дефекта, рассчитывают параметры оптимального трансплантата, планируют и выполняют «виртуальное» оперативное вмешательство, в ходе которого моделируют костный трансплантат по форме утраченного сегмента челюсти, позиционируют его в зоне дефекта для восстановления анатомической целостности костей лицевого черепа. При выполнении оперативного вмешательства у пациентов с онкологической патологией планируют одномоментное первичное возмещение дефекта челюстно-лицевой локализации с помощью васкуляризированных трансплантатов. При этом первоначально оценивают уровень распространения патологического опухолевого процесса и планируют границы резекции патологически изменённых тканей. Далее на основании данных КТ в специальной компьютерной среде (Amira 5.4.5, «Visage Imaging», Германия) проводят виртуальное планирование реконструктивного этапа операции по изложенному выше протоколу. Затем*

результаты выполненного на спиральном компьютерном томографе исследования преобразовывают в набор из 100-150 томограмм с шагом 0,1-0,8 мм, которые вводят в персональный IBM-совместимый компьютер в формате DICOM. Далее с помощью пакета 3Dview серию томограмм преобразовывают в трёхмерную компьютерную модель в STL формате, который является общепринятым для программного обеспечения установок стереолитографии для изготовления прототипированных моделей трансплантата, челюсти и шаблонов для интраоперационного моделирования. Протокол проведения КТ - исследования следует согласовывать с специалистами по лучевой диагностике, IT-технологиям, инженерами отделений лучевой диагностики, совместно с ними разрабатывать специальные протоколы проведения КТ-исследования, оценивать результаты проведённого исследования и выполнять планирование и моделирование оперативного вмешательства с использованием виртуальной трёхмерной модели головы [12,23;29;40;67;72;87;89;90;94].

Рекомендуется всем пациентам в предоперационном периоде регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) [16;22;35;101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *проведение в предоперационном периоде исследования сердечно-сосудистой системы является обязательным в рамках предоперационной подготовки.*

Рекомендуется проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области для определения наличия структурных или других изменений в лёгких, а также других органах грудной клетки и кровеносных сосудах, с целью предотвращения интра- и послеоперационных осложнений [71;82;101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *прицельная рентгенография органов грудной клетки позволяет диагностировать патологические изменения скелета, лёгочной ткани, состояние плевральной полости, оценить размеры и форму тени сердца и прилегающих сосудов.*

Рекомендуется проведение дуплексного сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с оценкой диаметра и кровотока для выбора в качестве реципиентных при наложении сосудистых анастомозов у пациентов с приобретёнными

дефектами и деформациями челюстно-лицевой области с целью определения их состоятельности. При наличии показания и технической возможности выполнения рекомендуется проведение лазерной допплеровской флоуметрии сосудов в зоне наложения сосудистых анастомозов для раннего и объективного выявления признаков тромбирования сосудистой ножки перемещённого реваскуляризированного трансплантата (по показаниям) [71;74;77;82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *изучают скорость кровотока в сосудах, их диаметр, степень возможного сужения вследствие атеросклеротических поражений. Несмотря на то, что, по-прежнему, «золотым стандартом» при исследовании артерий голени является ангиография артерий нижней конечности прямая, что широко применяется в ведущих лечебных учреждениях РФ, по показаниям целесообразно использовать новые методы [5;7;12;13;15;23;28;29;31;46;76;94]. В рекомендациях врачей-сердечно-сосудистых хирургов для предоперационной оценки артерий нижних конечностей с целью определения возможности свободного переноса малоберцовой кости мультидетекторная компьютерная томографическая коронарная ангиография является предпочтительным и самым объективным методом исследования при следующих трёх состояниях: ненормальная пульсация педали, значительная предшествующая травма голени и подозрение на сосудистые заболевания. Эффективность проведения данного исследования показана при планировании хирургического вмешательства большинством врачей-детских хирургов [2;3;38;114;104;101].*

Рекомендуется проведение по показаниям ультразвуковой допплерографии артерий нижних конечностей, по показаниям - компьютерно-томографической ангиографии сосудов нижних конечностей, магнитно-резонансной ангиографии области дефекта и донорской зоны пациентам с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области с целью оценки состоятельности сосудов и возможности их участия в создании анастомозов в реципиентной зоне [17;44; 71;74;77;82;100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *особое внимание уделяется атеросклеротическому поражению сосудов и врождённым аномалиям развития сосудистой системы. В рекомендациях врачей-*

сердечно-сосудистых хирургов для предоперационной оценки артерий нижних конечностей с целью определения возможности свободного переноса малоберцовой кости с помощью мультидетекторная компьютерная томографическая коронарная ангиография является предпочтительным и самым объективным методом исследования при следующих трёх состояниях: ненормальная пульсация педали, значительная предшествующая травма голени и подозрение на сосудистые заболевания [17;44;100] и эффективность проведения данного исследования показана при планировании хирургического вмешательства.

2.5 Иные диагностические методы исследования

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда первичный пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации перед оперативным вмешательством с целью определения необходимости и тактики зубо-челюстной реабилитации [7,35,46,87,250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *совместная консультация необходима для планирования ортопедической конструкции и позиции дентальных имплантатов. В сложных клинических ситуациях может потребоваться изготовление стереолитографических моделей (реконструкция костей черепа и лицевого скелета с использованием стереолитографии) [15,23,28,69,87,88].*

Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования смывов из околоносовых полостей на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы при поступлении, до операции, при вероятности развития гнойно-воспалительных осложнений в области послеоперационной раны для определения исходного видового состава микробиоты, биоптата (биоматериала) тканей из раны интраоперационно и отделяемого из раны в динамике в послеоперационном периоде для определения видового состава микробиоты (аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов) в динамике с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам у всех пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с целью составления протокола проведения эмпирической антибиотикопрофилактики (АБП) и целенаправленной антибактериальной терапии (АБТ) и её коррекции при развитии осложнений [16].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *особенно важны результаты микробиологического исследования при выполнении повторных оперативных вмешательств и у онкологических пациентов, которым проводилось комплексное противоопухолевое лечение, а также в случаях развития осложнений в послеоперационном периоде для объективной оценки динамики лечения пациентов [14]. При необходимости возможен забор биоматериала из раны интраоперационно для изучения микробиоты и её чувствительности к антибактериальным препаратам системного действия и антисептикам (антисептики и дезинфицирующие средства) в виде биоптата с целью контроля проводимой АБП или при необходимости назначения и коррекции антибактериальной терапии в динамике [16; 22;48;77;80;102].*

Рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов из области операционной раны в околочелюстных мягких тканях и/или полости рта у всех пациентов с приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации с онкологическим генезом возникновения дефекта для исключения рецидива онкологического процесса [96].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *проведение морфологического исследования тканей (биоптата), полученных при оперативном вмешательстве обязательно для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики с другими неспецифическими, специфическими воспалительными заболеваниями, новообразованиями челюстно-лицевой локализации* [96].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Составление плана лечения, включающего ортодонтическую реабилитацию. Подготовка к выполнению микрохирургической реконструкции или изготовление индивидуальных протезов.

Необходимость восстановления анатомической целостности нижней челюсти и ее функциональной полноценности у детей в большинстве случаев не вызывает сомнений, однако выбор метода реконструкции остается дискутабельным вопросом.

Рекомендовано определять объем дефекта челюстно-лицевой области на предоперационном этапе и исходя из возраста пациента, объема и локализации дефекта планировать оптимальный вариант реконструкции [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *В настоящее время реконструкция нижней челюсти у детей остается сложным вопросом несмотря на постоянное совершенствование хирургических техник, методик планирования и реабилитации [1]. Золотым стандартом реконструкции нижней челюсти у взрослых является микрохирургическая реконструкция с использованием свободных лоскутов [2], однако этот метод, как и реконструкция статичными протезами, не всегда оптимален в педиатрической практике в связи с продолжающимся ростом ребенка [3, 4, 5]. Использование 3D-моделирования позволяет достичь более точных результатов реконструкции, что делает необходимым его использование при реконструктивных операциях на челюстно-лицевой системе у детей [6].*

Для детей младшего возраста оптимальным методом реконструкции представляется использование индивидуальных «растущих» протезов [7]; для пациентов более старшего возраста (с 12 лет), помимо классической «взрослой» микрохирургической реконструкции [8], могут быть предложены варианты комбинированной реконструкции с использованием индивидуальных эндопротезов с искусственным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом. Согласно данным литературы, вышеуказанный метод применяется во взрослой практике, однако опыт его использования ограничен [9].

Рекомендовано на этапе планирования лечения учитывать возможность послеоперационной реабилитации, включая внутрикостную зубную имплантацию [250].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *Для достижения оптимального результата и возможности финальной реабилитации пациента, включая постоянное зубное протезирование, необходимо еще на этапе планирования учитывать дальнейшие возможности по ортодонтическому протезированию. В первую очередь необходимо оценить площадь*

сечения потенциального костного лоскута при микрохирургической реконструкции, и при его недостаточном объеме (с учетом возможного деградации без физиологической нагрузки) рассмотреть альтернативные варианты реконструкции.

Рекомендовано использовать у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации для фиксирования костных фрагментов и, при наличии, фрагментов свободного лоскута индивидуальные металлоконструкции и суставные ямки, что значительно снижает погрешность при восстановлении челюстно-лицевого скелета [1; 2; 3; 4; 5; 6].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *При полном нарушении целостности костных структур челюстно-лицевой области восстановление исходных контуров может быть затруднительным, особенно при отсутствии операционных шаблонах и малом операционном поле. Добиться правильной репозиции костных фрагментов позволяет использование для фиксации костных фрагментов индивидуальных металлоконструкций, имеющих определенные маркеры положения на костных структурах.*

3.2 Хирургическое лечение, включая корректирующие хирургические вмешательства

Показания к проведению хирургического лечения костных дефектов челюстно-лицевой области у детей могут быть определены на основании клинических, радиологических и функциональных данных. Основные показания включают:

- Наличие значительных костных дефектов: Хирургическое вмешательство показано при выраженных костных дефектах, которые могут возникать в результате травм, инфекционных процессов (например, остеомиелита), опухолевых заболеваний или врожденных аномалий.

- Функциональные нарушения: При наличии нарушений функции жевания, речи или дыхания, обусловленных костными деформациями или недостаточностью костной ткани, показано хирургическое восстановление анатомической структуры.

- Эстетические показания: В случаях, когда костные дефекты приводят к выраженным эстетическим нарушениям (асимметрия лица, деформация челюстей), хирургическое лечение

может быть показано для улучшения внешнего вида и психоэмоционального состояния пациента.

- Неэффективность консервативной терапии: При отсутствии положительной динамики от консервативного лечения (ортодонтического, физиотерапевтического и др.) в течение установленного времени, целесообразно рассмотреть возможность хирургического вмешательства.

- Подготовка к ортодонтическому лечению: В случаях, когда для успешного проведения ортодонтической коррекции требуется предварительное восстановление костной ткани (например, при наличии недостатка альвеолярной кости), хирургическое лечение становится необходимым этапом.

- Профилактика осложнений: Хирургическое вмешательство может быть показано для предотвращения прогрессирования патологического процесса или возникновения осложнений, таких как вторичные инфекции или деформации.

Каждый случай требует индивидуального подхода с учетом возраста пациента, общего состояния здоровья и специфики клинической ситуации. Решение о необходимости хирургического вмешательства должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов с учетом всех вышеуказанных факторов.

Рекомендуется использовать методику пластики местными тканями у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [7,15,35,46; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *При выборе способа проведения кожной пластики в первую очередь должна быть рассмотрена возможность выполнения пластики местными тканями за счёт смещения кожи, которая окружает дефект. Все пластические операции основаны на биологическом свойстве тканей, отделённых от материнской почвы, но связанных с ней питающей ножкой, приживать на новом месте. Для приживления тканей на месте замещённого ими дефекта первостепенное значение имеет приток крови и достаточный отток крови и лимфы. Хорошее кровоснабжение, быстрое восстановление иннервации и заживление первичным натяжением способны предупредить развитие атрофических процессов в пересаженных тканях. Восстановлению функций органов, сформированных из пересаженного лоскута, способствует нагрузка.*

Рекомендуется использовать свободный полнослойный кожный трансплантат у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Самым частым показанием для свободной пересадки кожи является наличие обширной гранулирующей поверхности (5 см^2 и более). Оптимальным методом аутодермопластики следует считать пересадку изолированного кожного лоскута. В зависимости от толщины срезанного слоя кожи для пересадки различают полнослойные (полные) и расщеплённые лоскуты. Полнослойный кожный лоскут представляет собой собственно кожу. Толщина его позволяет осуществить пересадку только на хорошо васкуляризированную рану и при отсутствии опасности инфицирования. Пересадка полнослойного лоскута возможна на небольшие по размеру раны и используется при операциях на лице или для закрытия дефектов ладонной поверхности кисти и пальцев. Преимуществом полнослойного кожного лоскута является неподверженность его вторичной ретракции (сморщиванию) и аутолизу.*

Рекомендуется использовать свободный расщепленный кожный трансплантат у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [7,15,35,46; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Расщеплённый кожный лоскут состоит из эпидермиса и части собственно кожи. Одним из преимуществ расщеплённого кожного лоскута можно назвать возможность покрытия чрезвычайно обширных дефектов кожи за счёт «сетчатой» аутодермопластики, когда взятый лоскут перфорируют специальным аппаратом с нанесением сквозных отверстий в шахматном порядке. Это позволяет увеличить площадь его поверхности при растягивании в 3 - 6 раз. Другим преимуществом является отсутствие необходимости ушивания донорской раны. Особенностью расщеплённого кожного лоскута является его тенденция к первичному сморщиванию за счёт сокращения коллагеновых волокон и чем трансплантат тоньше, тем эта способность сильнее выражена.*

Рекомендуется использовать свободный расщеплённый (по Тиршу) кожный трансплантат у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [7,14,15,35,46; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Вместо небольших отдельных трансплантатов используются участки кожи с включением эпидермиса до сосочкового слоя дермы, соответствующие размерам дефекта, шириной 2 - 3 см и длиной 4 - 5 см. Наиболее распространёнными донорскими участками для формирования свободного кожного трансплантата, используемого для устранения дефектов в области головы и шеи, в зависимости от размеров последнего, являются: заушная область, передняя или внутренняя поверхность бедра, внутренняя поверхность плеча. Трансплантат фиксируют в области раневой поверхности 7 - 10 суток.*

Рекомендуется выполнение устранения рубцовой деформации челюстно-лицевой области и шеи ротационным лоскутом на сосудистой ножке у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Вид лоскута и способ его перемещения избирается в зависимости от площади, формы, объёма дефекта, его кровоснабжения. При дефектах кожных лоскутов, образовавшихся после хирургических вмешательств, травм, опухолевидных процессов, а также врождённом отсутствии органа применяют кожный, кожно-подкожный лоскут на одной или на двух ножках с их ротацией.*

Рекомендуется использовать методику экспандерной дермотензии у пациентов с дефектами и деформациям челюстно-лицевой области [250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *устранения мягкотканных рубцовых деформаций и восстановления кожного покрова пластикой растянутой кожей из соседней (близлежащей) области.*

Рекомендуется использовать для экспандерной пластики специальные силиконовые баллоны (экспандеры стерильные) различной формы, размера и объёма с внешним или встроенным приёмным портом для введения физиологического раствора. При экспандерной пластике выделяют два периода. Первый период – это имплантация (введение) экспандера стерильного, а в ряде случаев экспандеров на границе деформации и неповреждённого кожного покрова и последующая «раскачка» экспандера/экспандеров для растяжения и роста

кожи. Второй период – это извлечение экспандера/экспандеров, иссечение зоны деформации и закрытие раневого дефекта растянутой кожей [35; 96; 250; 255; 258]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *В настоящее время у пациентов с дефектами и деформациями лицевого черепа разрабатываются хирургические доступы к органам без больших разрезов на лице, либо в пределах «скрытых» областей (волосистая часть» головы, заушная область) [7,14,15,35,46].*

Устранение дефектов челюстно-лицевой локализации при помощи реваскуляризированных лоскутов с использованием микрохирургической техники необходимо выполнять в стационарах, оборудованных хирургическим микроскопом и необходимым хирургическим инструментарием, технологически оснащенной палатой интенсивной терапии.

Операции выполняются врачами-челюстно-лицевыми хирургами, владеющими микрохирургической техникой и техническими особенностями проведения челюстно-лицевых операций. Известно, что в настоящее время возможно устранение дефекта нижней или верхней челюсти любой протяжённости и локализации (тотальные, субтотальные, сочетающиеся с изъяном околочелюстных мягких тканей и/или слизистой оболочки полости рта). В арсенале челюстно-лицевого хирурга имеется широкий спектр костных и мягкотканных васкуляризированных аутотрансплантатов: реваскуляризированные (рёберный, лопаточный, малоберцовый, гребень подвздошной кости, лучевой); васкуляризированные, перемещаемые на ножке (ТДЛ, БГМ) [7;8;12;13;29;30;56;59;60;61;62;63;67;68;94].

Типичный алгоритм выбора васкуляризированного трансплантата учитывает: 1) локализацию дефекта нижней челюсти (по классификации, например, Boyd J.B., 1991, или другой функциональной классификации); 2) протяжённость дефекта нижней челюсти; 3) наличие и объём изъяна околочелюстных мягких тканей и слизистой оболочки полости рта; 4) особенности сосудистой системы реципиентной зоны; 5) варианты строения сосудистой системы донорской зоны.6) особенности кровоснабжения каждого костного трансплантата. При планировании реконструкции нижней или верхней челюсти и функциональной реабилитации больных необходим «командный» подход к лечению, при котором с самого первого визита пациента к врачу соблюдается принцип «обратного» планирования «от

конечного результата лечения, обязательно выполнение «виртуального оперативного вмешательства» и «виртуального зубного протезирования». Необходимо учитывать наличие: 1) аномалии сосудов как в донорской, так и в реципиентной зонах; 2) сопутствующей общесоматической патологии у пациента [8;28;29;88].

Рекомендуется использовать малоберцовую кость у пациентов с приобретёнными дефектами челюстно-лицевой локализации категорий I, III и V [29; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *использование аутотрансплантата из малоберцовой у пациентов с приобретёнными дефектами челюстно-лицевой локализации категорий I, III и V является методом выбора [13;22;28;29;54].*

Рекомендуется использовать подвздошный гребень, ребро у пациентов с изолированными приобретёнными дефектами челюстно-лицевой области категории III либо IV благодаря соответствию кривизны аутотрансплантата и воссоздаваемой зоны [7, 46; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *использование аутотрансплантата из гребня подвздошной кости или ребра у пациентов с изолированными приобретёнными дефектами челюстно-лицевой области категории III либо IV является методом выбора [7,14,15,35,46].*

Рекомендуется использовать аутотрансплантаты с надёжной кожно-фасциальной площадкой у пациентов с дефектами категорий II и IV, сочетающихся с обширными дефектами твёрдого неба, требующими одномоментного восстановления внутренней выстилки преддверия и полости рта для устранения дефектов в трёхмерном пространстве – кожно-фасциально-костный лоскут с предплечья с включением фрагмента лучевой кости либо малоберцовый аутотрансплантат [1; 5; 7; 8; 29; 31; 67; 68; 250; 255; 258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *использование кожно-фасциально-костного лоскута с предплечья с включением фрагмента лучевой кости либо малоберцовый аутотрансплантат у пациентов с дефектами категорий II и IV, сочетающимися с обширными дефектами твёрдого неба является методом выбора [1;5;7;8;28;29;31;67;68].*

Рекомендуется использовать методику изолированной микрохирургической аутотрансплантации мягкотканного и костного лоскутов для устранения обширных комбинированных дефектов лица (одновременно протяжённый костный и обширный мягкотканный дефекты) у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [239; 244; 249].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *на первом этапе необходимо воссоздать полноценную мягкотканную выстилку, которая надёжно изолирует полости рта и носа от внешней среды. Через 6 - 8 месяцев возможно выполнение микрохирургической аутотрансплантации кости. При таком подходе исключаются возможные негативные аспекты одномоментной реконструкции: тканевый дефицит, трудности в расположении костной части аутотрансплантата и сосудистой ножки, образование гематомы, ведущее к вторичному инфицированию костной части лоскута.*

Устранение дефектов челюстно-лицевой локализации при помощи реваскуляризированных лоскутов с использованием микрохирургической техники выполняется в 4 этапа:

I. Этап забора реваскуляризированного лоскута осуществляется бригадой реконструктивно-пластических хирургов. При необходимости моделируют трансплантат по форме утраченного сегмента челюсти в донорской зоне на сохранённом кровотоке. При этом при наличии показаний и/или технической возможности используют изготовленные ранее, в предоперационном периоде, стереолитографические операционные шаблоны и модели.

II. Этап остеосинтеза в реципиентной зоне (на примере рёберного трансплантата).

После переноса рёберного трансплантата в реципиентную зону его адаптируют в ране, соединяя с культями нижней челюсти. При этом используют изготовленные ранее стереолитографические операционные шаблоны и модели.

Выполняют остеосинтез конца рёберного трансплантата с культями нижней челюсти с помощью накостных фиксирующих конструкций (минипластины с шурупами).

Сосудистую ножку трансплантата выводят в зону наложения сосудистых анастомозов, навстречу реципиентным сосудам.

III. При локализации дефекта нижней челюсти в области тела при наличии показаний и/или технической возможности выполняют сшивание третьей ветви тройничного нерва с использованием микрохирургической техники.

При этом подготавливается культи нижнечелюстного нерва (проксимально, на костной «площадке» – нижнелуночкового, дистально, в мягких тканях - подбородочного нервов) с 2-х сторон. Далее производят коаптацию участков тройничного нерва с аутотрансплантатом из межрёберного нерва необходимой длины по типу «конец в конец». Накладывают узловые периневральные швы с применением операционного микроскопа или бинокуляров (увеличение 2,5-кратное).

IV. Микрохирургический этап операции.

1. Подготовка к анастомозированию донорских и реципиентных сосудов.

2. Наложение артериального анастомоза.

3. Наложение венозного анастомоза.

4. Пуск анастомозов.

В настоящее время разрабатываются внутриротовые или сочетанные доступы для наложения сосудистых анастомозов.

При проведении микрохирургической реконструкции нижней челюсти свободным (реваскуляризованным) малоберцовым лоскутом детям возрастной группы 3-10 лет отмечается отсутствие увеличения толщины костного трансплантата с взрослением ребенка, что в итоге приводит к невозможности выполнения постоянного зубного протезирования в связи с недостаточным объемом костной части лоскута. Также у данных пациентов часто наблюдается деформация нижней челюсти и патологические изменения зубного ряда в связи с отставанием роста в длину костной части свободного лоскута по сравнению с интактной частью челюсти, что делает данный вид реконструкции нецелесообразным в данной возрастной группе. [7]

Рекомендуется выполнять замещение значительных костных дефектов нижней челюсти с использованием растущих эндопротезов у пациентов младшего возраста (0-12 лет) [243].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *Способом восстановления нижней челюсти после сквозной резекции в младшей возрастной группе является использование титановых имплантатов для*

остеосинтеза или индивидуальных протезов, а при достижении старшего возраста предлагается проводить плановую микрохирургическую реконструкцию васкуляризированным лоскутом с последующим протезированием [6].

В комплексе реабилитационных мероприятий у больных с дефектами челюсти важным звеном является своевременное изготовление полноценных челюстных, зубочелюстных и челюстно-лицевых протезов. Аналогичный подход оптимален и при травматических повреждениях челюстно-лицевой локализации. Ортопедические аппараты неодинаковы по конструкции, подразделяются на: шинирующие, репонирующие, фиксирующие, исправляющие, замещающие, формирующие.

Протезы для черепно-челюстно-лицевой хирургии делятся на: зубоальвеолярные; челюстные; лицевые; комбинированные; пострезекционные (при резекции челюстей). Различают непосредственное, ближайшее и отдалённое протезирование. В связи с этим протезы подразделяют на операционные и послеоперационные. К замещающим аппаратам также относят ортопедические приспособления, применяемые при дефектах нёба: защитные пластинки, обтураторы и др. При дефектах лица и челюстей протезы изготовляются в случае противопоказаний к выполнению оперативных вмешательств или же в случае отказа пациентов проводить реконструктивные операции. У онкологических больных наиболее оптимальными конструкциями являются съёмные протезы зубные [23;28;53;76;79;99;103].

Рекомендуется для функциональной реабилитации данной категории пациентов использование по показаниям большого спектра различных ортопедических конструкций (протезы зубные): не съёмные протезы с цементной и винтовой фиксацией, опирающиеся на имплантаты, съёмные протезы с опорой на балочную конструкцию, фиксированную к имплантатам винтами и удерживающуюся при помощи замковых креплений, съёмные дуговые протезы с кламмерной фиксацией, пластиночные съёмные протезы [250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при выборе ортопедических методов лечения пациентов с приобретёнными послеоперационными дефектами и деформациями верхней челюсти учитывать локализацию и пространственные, объёмные характеристики дефекта челюсти, площадь изъяна околочелюстных мягких тканей и слизистой оболочки полости рта, наличие сообщения с полостью носа, верхнечелюстной пазухой, наличие рубцовых изменений мягких тканей в зоне будущего протезного ложа [222; 239; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при выборе ортопедических методов лечения пациентов с приобретёнными послеоперационными дефектами и деформациями верхней челюсти учитывать нарушение исходного микробиоценоза резидентной микробиоты полости рта, носо- и ротоглотки, вероятность развития осложнений, обусловленных «хроническим носительством» патогенной микробиотой с высокой степенью вирулентности и патогенности в зоне протезного ложа [222; 239; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при выборе ортопедических методов лечения пациентов с приобретёнными послеоперационными дефектами и деформациями челюсти при изготовлении временного резекционного протеза в раннем послеоперационном периоде учитывать условия и требования заживления послеоперационной раны, а именно: протез не должен нарушать течение раневого процесса, активизировать обострение воспалительного процесса в области послеоперационной полости [222; 239; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при выборе ортопедических методов лечения пациентов с приобретёнными послеоперационными дефектами и деформациями челюсти выбирать оптимальные материалы для изготовления замещающих протезов, способы их ретенции и стабилизации в послеоперационной полости [222; 239; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при выборе ортопедических методов лечения пациентов с приобретёнными послеоперационными дефектами и деформациями челюсти использовать дентальные импланты. Однако, у онкологических больных, получающих химио- и лучевую терапию, это может иметь ограничения [23; 53; 99; 103; 222; 239; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.3 Профилактика инфекций области хирургического вмешательства

Рекомендуется проводить профилактику инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (ИОХВ) всем пациентам с закрытием костного дефекта челюстно-лицевой области, которым планируется хирургическое лечение, для предупреждения послеоперационных гнойно-воспалительных процессов в ЧЛО с учетом объема проведенного вмешательства (Таблица 1) [2; 6; 17; 19; 21; 22; 23; 24; 153; 201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Выбор режима и схемы ПАП основан на национальных и международных рекомендациях по профилактике ИОХВ [24,68,69,70,71].*

Рекомендуется применение дозы антибактериального препарата системного действия, используемого при проведении ПАП пациентам всех возрастных групп с дефектами челюстно-лицевой области, в соответствии с разовой терапевтической дозой данного препарата для предупреждения возникновения инфекционных осложнений [24; 68; 79; 80; 153; 201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Рекомендуется детям с дефектами челюстно-лицевой области проводить дополнительное интраоперационное введение разовой дозы антибактериального препарата системного действия при продолжительности операции, превышающей 2 периода полувыведения препарата. Используемый ПАП препарат предназначен для предупреждения возникновения инфекционных осложнений. Рекомендуется, в большинстве случаев, однократное введение антибактериального препарата системного действия; при необходимости продления профилактики препарат отменяют не позднее, чем через 24 часа после операции пациентам с переломом нижней челюсти, даже при наличии дренажа в целях ПАП [68; 71; 72; 80; 153; 201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: при высоком риске осложнений допускается продление антибио-тикопрофилактики на 24–48 часа в послеоперационном периоде. Продление антибиотикопрофилактики после окончания операции не увеличивает ее эффективность, но повышает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов и осложнений, в частности, антибиотикоассоциированной диареи, вызванной C.difficile. При IV типе ран

«инфицированная рана» при старой травме, предшествующей инфекции, наличии гнойного отделяемого, нежизнеспособных тканей, показана антибиотикотерапия [23,68,69,70,72,73,74]. К IV типу ран относят старые травматические раны с нежизнеспособными тканями, а также послеоперационные раны, в области которых уже имелась инфекция. Подразумевается, что микроорганизмы, способные вызвать ИОХВ, присутствовали в области оперативного вмешательства до операции. Таким образом возможно продление антибиотикопрофилактики более 48 часов, в сочетании с профилактикой дисбактериоза. [23,68,69,70,71].

Таблица 1. Антибактериальные препараты системного действия для ПАП у пациентов

Тип оперативного вмешательства	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Время введения	Способ введения	Примечания
Хирургическое лечение наружным доступом без риска сообщения операционной раны с полостью рта и без фиксирующих металлоконструкций	Цефазолин[1]** или Цефуроксим**	Ванкомицин[3]** или #Клиндамицин**	За 30-60 минут до разреза	Внутривенно капельно	ПАП проводится однократно
Хирургическое лечение внутриротовым доступом, или с риском сообщения операционной раны с полостью рта, а также во всех случаях использования фиксирующих металлоконструкций.	Цефазолин** + Метронидазол** или Цефуроксим** + Метронидазол** или Амоксициллин + Клавулановая кислота**	Ванкомицин[3]**+ #Клиндамицин**	За 30-60 минут до разреза	Внуривенно капельно	ПАП проводится однократно, за исключением контаминированных операций при которых антибиотики ПАП вводятся не более 24 часов после операции. Допускается продление до 48 часов.

дефектами челюстно-лицевой области

[1] Противопоказание: период новорожденности до 1 месяца, в том числе недоношенные дети.

[2] аллергия на бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины, высокий риск MRSA. [200]

[3] за 120 минут до разреза. [80]

Комментарий: *Разовая доза антибиотиков для проведения ПАП в детской хирургии рассчитывается для каждого ребенка индивидуально, в зависимости от его массы тела.*

#Клиндамицин** Для детей в разовой дозе 10мг/кг. Путь введения в/в. [200]

3.4 Обезболивание

Рекомендуется проводить хирургическое лечение всем детям с объемным замещением дефектов челюстно-лицевой области под общим обезболиванием, учитывая объем и травматичность оперативного вмешательства, необходимость устранения негативного психоэмоционального воздействия на пациента во время операции [11; 18; 41; 80; 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Операции репозиции и остеосинтеза нижней челюсти обычно выполняют под общим комбинированным эндотрахеальным наркозом с интубацией трахеи через нос или сочетанной анестезией, при других операциях на челюстно-лицевой области допустимы вмешательства при интубации через рот.*

3.5 Диетотерапия

Рекомендуется во всех случаях вмешательств на челюстно-лицевой области рассмотреть вариант использования НП; при выполнении операций с нарушением целостности слизистой в полости рта, сквозной целостности нижней челюсти или с вовлечением височно-нижнечелюстного сустава использовать варианты термически и механически щадящего пищевого режима, в случаях невозможности полноценного питания через рот или высокого риска развития хирургических осложнений при таком варианте приема пищи – рассмотреть вариант зондового питания с использованием

энтеральных смесей [65;66;69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *С учетом вовлечения в процесс структур, участвующих в измельчении, продвижении и проглатывании пищевого комка, питание через рот может быть недостаточным с позиции закрытия потребности в питательных веществах пациента (в том числе в связи с болевым синдромом при приеме пищи) или приводить к увеличению риску расхождения операционных швов или нарушения стабильности остеосинтеза. В таких случаях целесообразно использовать или щадящие варианты питания (кашеобразная диета, НП, спинг с использованием энтеральных смесей), в более тяжелых случаях – зондовое питание, а при длительном отсутствии возможности питания через рот – рассмотреть вариант наложения гастростомы (Гастростомия). Парентеральное питание может быть рассмотрено как вариант поддержки, однако не показано в качестве единственного источника питательных веществ при отсутствии патологий пищевода и ниже идущих отделов ЖКТ.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

Рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий всем пациентам, перенёсшим хирургическое лечение, целью которых является полное социальное и физическое восстановление пациент [7; 39; 57; 250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в раннем послеоперационном периоде необходимо назначать сбалансированную инфузионную терапию; питание первые 5 суток парентеральное, затем даётся протёртая и измельчённая пища. Трофика пересаженного лоскута оценивается по состоянию кожной площадки, используя как объективные характеристики, так и исследования с помощью портативного и стационарного аппарата УЗДГ (Аппараты медицинские ультразвуковые диагностические) [74;92;97].*

Через 6 месяцев пациентам проводится первый этап дентальной имплантации с последующей установкой формирователей десны и ортопедических конструкций.

В некоторых случаях пациенты нуждаются в корригирующих операциях, направленных на увеличение или уменьшение объёма мягких тканей ранее оперированной области, устранение цветового несоответствия, коррекция мягких тканей, окружающих лоскут.

При комплексной реабилитации пациентов с протяжёнными сквозными дефектами нижней челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата функциональной реабилитации предложен алгоритм действий и временные периоды на протяжении всех этапов в комплексной реабилитации данной категории больных:

1. этап комплексного лечения - операция по замещению костного дефекта нижней челюсти васкуляризированным аутотрансплантатом;

2. этап комплексного лечения – предварительное протезирование пластиночным съемным зубным протезом с кламмерной фиксацией (через 2-3 месяца после замещения костного дефекта нижней челюсти васкуляризированным аутотрансплантатотом);

3. этап комплексного лечения - проведение ортодонтического лечения (при необходимости - до проведения операции по замещению костного дефекта нижней челюсти васкуляризированным аутотрансплантатом, или 2-3 месяца после) для предотвращения деформаций зубных рядов;

4. этап комплексного лечения - увеличение высоты (и при необходимости ширины) васкуляризированного аутотрансплантата в позиции восстановленной альвеолярной части нижней челюсти за счёт свободных блоков из гребня подвздошной кости (или малоберцовой, лопаточной кости) через 0,5 года после замещения костного дефекта нижней челюсти [9;23;28;33;42;76].

5. этап комплексного лечения – повторное предварительное протезирование пластиночным съёмным зубным протезом с кламмерной фиксацией через 2-3 месяца после проведения операции по увеличению высоты (и ширины при необходимости) аутотрансплантата;

6. этап комплексного лечения - установка дентальных имплантатов и одномоментно проведение операции по формированию преддверия полости рта (так называемая

«вестибулопластика») через 0,5 года после увеличения высоты (и ширины при необходимости) аутотрансплантата;

7. этап комплексного лечения - открытие дентальных имплантатов, установка формирователей десны, адаптация предварительного зубного протеза через 4-6 месяцев после установки дентальных имплантатов;

8. этап комплексного лечения - окончательное протезирование через 2-3 недели после установки формирователей десны, предварительное протезирование пластиночным съёмным зубным протезом с кламмерной фиксацией через 2-3 месяца после замещения костного дефекта нижней челюсти васкуляризированным аутотрансплантатотом [23;28;76].

Рекомендуется при планировании функциональной реабилитации пациентов с протяжёнными дефектами челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата, при наличии технической возможности реализации, преимущественно соблюдать принцип «командного подхода» с участием специалистов различной специализации (врач-челюстно-лицевой хирург, врач-стоматолог-хирург, врач-стоматолог-ортопед, врач-ортодонт, специалист по лучевой диагностике, специалист по IT-технологиям, специалист по аддитивным технологиям) [250; 251; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при планировании функциональной реабилитации пациентов с протяжёнными дефектами челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата, при наличии технической возможности реализации, преимущественно использовать метод «обратного планирования» от «окончательного зубного протеза» [250; 251; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при планировании функциональной реабилитации пациентов с протяжёнными дефектами челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата при наличии технической возможности реализации, преимущественно использовать методику изготовления стереолитографических шаблонов (реконструкция костей черепа и лицевого скелета с использованием стереолитографии) для установки зубных имплантатов, учитывающих толщину слизистой оболочки [250; 251; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при планировании изготовления окончательных зубных протезов (съёмные и не съёмные), опирающихся на имплантаты дентальные, у пациентов с протяжёнными дефектами челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата, при наличии технической возможности реализации, преимущественно использовать винтовую фиксацию зубных протезов [250; 251; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется при планировании изготовления окончательных протезов зубных индивидуальных (съёмные и не съёмные) у пациентов с протяжёнными тотальными и субтотальными дефектами нижней челюсти, возмещёнными реваскуляризированными трансплантатами, а также при отсутствии зубов, с целью достижения долгосрочного прогнозируемого результата, при наличии технической возможности реализации, преимущественно использовать окончательные зубные протезы, опирающиеся на имплантаты [5;12; 29; 88; 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *целью комплексного хирургического и ортопедического лечения пациентов является функциональная и эстетическая реабилитации, что может быть достигнуто только в случае тесного сотрудничества врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-стоматолога-ортопеда и врача-стоматолога-хирурга. При этом у пациентов с новообразованием челюсти совместная работа перечисленных специалистов должна начинаться уже на этапе планирования оперативного вмешательства, одновременно согласовывая не только объём резекции, но и определяя метод ортопедической помощи. Однако, для каждого пациента требуется индивидуальный персонифицированный подход к конструкциям зубочелюстных и челюстно-лицевых в зависимости от степени эстетических и функциональных нарушений, величины и локализации образовавшегося дефекта [7;8;9;10;12;13;23;28;29;53;58;59;60;61;62;63;76].*

Рекомендуется при комплексной реабилитации больных, которым проводится замещение протяжённых сквозных дефектов верхней челюсти реваскуляризированными трансплантатами:

- совместное обсуждение врача-стоматолога-ортопеда с врачом-челюстно-лицевым хирургом тактики ведения пациентов с дефектами челюстных костей для оптимального планирования этапов лечения и снижения количество возможных осложнений.
- на ортопедическом этапе реабилитации пациентов с дефектами челюстных костей применять функционально-физиологический подход с использованием методик, способов и рациональных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов для улучшения качества лечения.
- использовать обтураторы у пациентов с дефектами верхней челюсти [4;103; 250; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *целью ортопедического сопровождения при хирургических вмешательствах у пациентов с дефектами верхней челюсти является, прежде всего, разделение полости рта от полостей носа, верхнечелюстного синуса, и временное закрытие образовавшихся дефектов и восстановление функций дыхания, речи и питания [5;15].*

Рекомендуется на ортопедическом этапе реабилитации, при наличии технической возможности реализации, использовать индивидуальные эктопротезы у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой локализации [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *реконструкция с помощью лицевых эктопротезов является уникальной технологией, которая позволяет в короткий срок исправить лицевые дефекты, в большинстве случаев неподдающиеся пластической хирургии. Пациент с черепно-лицевым дефектом становится социально реабилитированным, достигается эстетически гармоничный внешний вид, эффект симметрии лица.*

Рекомендовано по мере взросления пациента проводить оценку ортодонтической картины в полости рта, а также оценивать наличие жалоб и изменения качества жизни, при необходимости выполнять корректирующие операции или замену растущих/статичных эндопротезов на свободные лоскуты [250; 251; 255; 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *По мере взросления ребенка происходит увеличение его челюстно-лицевого скелета, что может значительно опережать рост свободных лоскутов или титановых протезов. Для компенсации этого протеза необходимо выполнять коррегирующие операции, в том числе с использованием дистракционных аппаратов, или выполнять этапную активацию с увеличением горизонтального/вертикального размера растущего эндопротеза.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - челюстно-лицевого хирурга первичный или прием (осмотр, консультация) врача - челюстно-лицевого хирурга повторный для определения тактики диагностики и лечения пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области с целью предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений [7, 77; 87; 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *специфической профилактики возникновения описываемых патологий не существует.*

Рекомендуется проведение диспансерного наблюдения пациентов с приобретёнными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области после операции, включающего в себя регулярные (не реже 1 раза в 6 месяцев) приемы (осмотры, консультации) врачей-хирургов, врачей стоматологов-ортопедов, врачей стоматологов-терапевтов, терапия послеоперационных рубцов [7; 87; 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *при наличии подозрений о возникновении рецидива, вторичной деформации, ухудшении местного, неврологического, офтальмологического и других статусов пациента, показано проведение* компьютерная томография челюстно-лицевой области, магнитно-резонансной томографии мягких тканей головы, электроэнцефалографии и других исследований, исходя из клинической картины.

6.Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

Показания к экстренной госпитализации возможны, в случае развития осложнений.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Необходимость проведения инструментальных методов исследования под наркозом.
2. Необходимость проведения оперативного вмешательства.

Показания к выписке пациента:

1) при отсутствии показаний к дальнейшему лечению в стационаре (послеоперационный период без осложнений, удовлетворительное положение отломков, отсутствие прогрессирующих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области травматического генеза);
2) при необходимости перевода пациента в другое лечебное учреждение;
3) по требованию пациента или его законного представителя;
4) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка стационара, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих [7, 14, 15, 35, 46].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отрицательно влияют на исход лечения:

1) Присоединение инфекционных осложнений.
2) Несоблюдение рекомендаций лечащего врача
3) Участие в контактных видах спорта в течение 3 месяцев.
4) Отсутствие на контрольных осмотрах.

Необходимо сопровождать ежедневные перевязки с гигиеническими мероприятиями у детей с переломом нижней челюсти в целях очистки полости рта, зубов и шин от остатков пищи [59, 76,78,79]. Врачебная обработка полости рта состоит в тщательной очистке шин и зубов от остатков пищи при помощи орошения и промывания преддверия рта растворами антисептиков и дезинфицирующих средств. Промывание проводят путем орошения струей антисептических и дезинфицирующих средств из шприца. После промывания проводят очистку шин от остатков пищи, застрявшей между шиной, зубами, десной, лигатурами и

резиновыми кольцами. Во время перевязок необходимо контролировать положение шины, зацепных петель, состояние проволочных лигатур. Если имеются пролежни от петель на слизистой оболочке губ, десен или щек, их необходимо отогнуть в соответствующее положение. Ослабленные лигатуры подкручивают и подгибают к зубам.

Следует обучать индивидуальной гигиене полости рта и зубов с подбором средств и предметов гигиены детей с переломом нижней челюсти и ухаживающих за ними лиц в целях очистки полости рта, зубов и шин от остатков пищи [21,59,79].

Пациент должен ополаскивать рот антисептиками (антисептики и дезинфицирующие средства), в том числе используя ирригаторы полости рта, не только после каждого приема пищи, но и в промежутках между едой и перед сном. Пациент должен чистить зубы щеткой и зубной пастой, с помощью ершиков извлекать оставшиеся после чистки остатки пищи.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнена компьтерная томография лицевого отдела черепа с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией (при планировании хирургического лечения).	Да/нет
2	Выполнено планирование лечения с учетом послеоперационной реабилитации, включая внутрикостную зубную имплантацию.	Да/нет
3	Проведено хирургическое лечение (при наличии значительных костных дефектов, функциональных нарушений, по эстетическим показаниям, при неэффективности консервативной терапии, в формате подготовки к ортодонтическому лечению и/или в рамках профилактики осложнений).	Да/нет
4	Проведена профилактика инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства всем пациентам с	Да/нет

	закрытием костного дефекта челюстно-лицевой области (при планировании хирургического лечения).	
5	Проведены реабилитационные мероприятия пациентам, перенесшим хирургическое лечение.	Да/нет

Список литературы

1. Алгоритм донорского этапа аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица. Первый российский опыт / В.В. Уйба, К.К. Губарев, О.Э. Восканян [и др.] // Трансплантология. – 2016. – № 4. – С. 8-18. – URL: http://elibrary.ru/ item.asp?id=27430029.

2. Батталья С., Майоло В., Савастио Г., Зомпатори М., Контедини Ф., Антониацци Е., Чиприани Р., Маркетти С, Тарситано А. Забор остеомиокожно-малоберцового лоскута: компьютерное планирование сосудов-перфораторов с использованием компьютерной томографической ангиографии и руководства по разрезанию. J Craniomaxillofac Surg. Октябрь 2017; 45 (10): 1681-1686. doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.017. Epub 29 июля 2017. PMID: 28838837.

3. Бретцман П.А., Манастер Б. Дж., Дэвис В.Л., Коулман Д.А.. МР-ангиография для предоперационной оценки васкуляризированных малоберцовых трансплантатов. J Vasc Interv Radiol. 1994 июль-август; 5 (4):603-10. doi: 10.1016/s1051-0443(94)71561-x. PMID: 7949718.

4. Вавилов, В.Н. Хвала торакодорсальному лоскуту / В.Н. Вавилов, Н.В. Калакуцкий, С.Я. Чеботарев // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2018. – № 1. – С. 64-65. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34861477.

5. Важные аспекты микрохирургической реконструкции средней зоны лица у онкологических больных / А.И. Неробеев, А.А. Кулаков, С.Б. Буцан [и др.] // Онкохирургия – 2010 : Международный онкологический научно-образовательный форум. – Москва, 2010. – С. 172-173.

6. Валидация шкалы CAPRINI в группе хирургических пациентов с высоким риском развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 88-99.

7. Вербо, Е.В. Возможности применения реваскуляризированных аутотрансплантатов при пластическом устранении комбинированных дефектов лица : дис. … д-ра мед. наук: 14.0.0.21 / Вербо Е.В. – Москва, 2005. – 350 с.

8. Возможности применения свободных реваскуляризированных мышечно-реберных лоскутов для замещения дефектов нижней челюсти / А.И. Неробеев, Г.И. Осипов, В.И. Малаховская [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2001. – № 5. – С. 57-64.

9. Выбор внеротовой донорской зоны для костной пластики альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти при подготовке больных к протезированию зубов с опорой на имплантаты / Н.В. Калакуцкий, В.П. Румакин, С.В. Садилина [и др.] // Институт стоматологии. – 2018. – № 4. – С. 67-69. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=36762490.

10. Выбор тактики лечения пациента с местно-распространенным опухолевым поражением мочевого пузыря с вовлечением передней брюшной стенки: клинический случай / В.Н. Павлов, Н.В. Калакуцкий, В.Н. Вавилов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – № 1. – С. 45-51. – URL: https://elibrary.ru/ item.asp?id=42820448.

11. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: В 2 т. / Б.Р. Гельфанд, А.И. Салтанов. – Москва: ГЕОТАР-МЕДИЦИНА, 2009. – 954 с.

12. Герасимов, А.С. Планирование реконструктивных операций при протяженных дефектах нижней челюсти с использованием современных технологий: дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Герасимов А.С. – Санкт-Петербург, 2011. – 112 с.

13. Гилёва, К.С. Применение реваскуляризированного надкостнично-кортикального бедренного лоскута при устранении ограниченных костных дефектов челюстно-лицевой области: дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Гилёва К.С. – Москва, 2013. – 113 с.

14. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (Протоколы лечения) Профилактика тромбоэмболических синдромов = Clinical recommendations (Protocols for patient cure). Prevention of thromboembolic syndromes : национальный стандарт Российской федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. № 201-ст. : введен впервые : дата введения 01.03.2016 / разработан Межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований». – Москва: Стандартинформ, 2015. – 74 с.

15. Дениев, А.М. Дентальная имплантация после реконструктивных операций с применением реваскуляризированных аутотрансплантатов : дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Дениев А.М. – Москва, 2019. – 224 с.

16. Диагностика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации: практическое руководство для врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов / под ред. проф. А.И. Яременко, проф. Э.Э. Звартау. – Санкт-Петербург: Человек, 2019. – 256 с.

17. Джин К.Н., Ли У., Ин И.Х., Чхве Си, Чжэ Х.Дж., Чунг Дж.У., Пак Дж. Х. Предоперационная оценка артерий нижних конечностей для свободного переноса малоберцовой кости с помощью MDCT-ангиографии. J Компьютерная томография. Сентябрь-октябрь 2007; 31 (5): 820-5. doi: 10.1097/RCT.0b013e318033defd. PMID: 17895799.]

18. Журавлев, И.В. Совершенствование методов диагностики, планирования и лечения пациентов с поражением нижней челюсти амелобластомой : дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Журавлев И.В. – Санкт-Петербург, 2012. – 105 с.

19. Замещение дефекта челюстно-лицевой области комплексами тканей с передней брюшной стенки / А.И. Неробеев, Г.И. Осипов, В.И. Малаховская, А.-С. Яхья // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2003. – № 4. –С. 26-30.

20. Значение электронейромиографического исследования в периоперационном периоде у больных с лицевым параличом / Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, Н.В. Пахомова [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2018. – Т. X. – С. 106.

21. Иванова, Е.Д. Модифицированный подход в применении перфорантного подподбородочного лоскута при устранении дефектов челюстно–лицевой области : дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Иванова Е.Д. – Москва, 2021. – 171 с.

22. Идентификация группы крайне высокого риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений методом учета суммарного количества индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 88-99.

23. Использование зубных протезов, опирающихся на балку, фиксированную к имплантатам, в комплексной реабилитации больных после замещения протяженных дефектов нижней челюсти васкуляризированными костными аутотрансплантатами / В.И. Приходько, Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская [и др.] // Научно-практический журнал «Институт стоматологии». – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 74-78.

24. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта / М.А. Кропотов, В.А. Соболевский, А.А. Лысов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3. – С. 39-48. – doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48.

25. Использование результатов спиральной компьютерной томографии при хирургическом устранени дефектов и деформаций челюстно-лицевой области / Н.А. Рабухина, Г.И. Голубева, С.А. Перфильев [и др.] // Алфавит стоматологии. –2007. – № 3. – С. 13-17.

26. Использование спиральной компьютерной томографии при лечении больных с дефектами и деформациями лицевых костей и мягких тканей / Н.А. Рабухина, Г.И. Голубева, С.А. Перфильев [и др.] // Стоматология. – 2007. – № 5. – С. 44-50.

27. Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи / О.А. Саприна, Р.И. Азизян, В.Ж. Бржезовский [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 51-57. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57.

28. Калакуцкий, Н.В. Исследование антропометрических данных малоберцовой кости для обоснования возможности использования дентальных имплантатов при замещении дефектов нижней

челюсти аутотрансплантатом малоберцовой кости с применением методики прототипирования и навигации / Н.В. Калакуцкий, В.Л. Петришин, В.И. Приходько // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 277-281. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=32307227.

29. Калакуцкий, Н.В. Костная пластика нижней челюсти васкуляризированными аутотрансплантатами : дис. … д-ра мед. наук: 14.00.21 / Калакуцкий Н.В. – Санкт-Петербург, 2004. – 240 с.

30. Калакуцкий, Н.В. Обоснование биологического моделирования кожно-костно-мышечного лоскута на основе широчайшей мышцы спины в эксперименте / Н.В. Калакуцкий, И.Н. Калакуцкий, Л.А. Мусина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2014. – № 3. – С. 50-56.

31. Калакуцкий, Н.В. Оценка донорской зоны в отдалённом периоде после пересадки васкуляризированного аутотрансплантата малоберцовой кости для реконструкции верхней и нижней челюстей / Н.В. Калакуцкий, К.А. Веселова, А.С. Устюжанинов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2014. – № 4. – С. 21-27.

32. Калакуцкий, Н.В. Реабилитация больных с объемными образованиями челюстей / Н.В. Калакуцкий, И.В. Журавлёв, Ю.В. Иванов // Институт стоматологии. – 2017. – Т. 77, № 4. – С. 56-57.

33. Калакуцкий, Н.В. Результаты аугументации альвеолярной части нижней челюсти методом расщепления при подготовке больных к протезированию на имплантатах / Н.В. Калакуцкий, С.В. Садилина // Институт стоматологии. – 2016. – Т. 71, № 2. – С. 51-53.

34. Калакуцкий, Н.В. Устранение обширных изъянов челюстно-лицевой области различными вариантами торакодорсального лоскута с использованием микротехники : дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Калакуцкий Н.В. – Ленинград, 1991. – 175 с.

35. Клецкин, А.Э. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в госпитальной практике / А.Э. Клецкин // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 88-99.

36. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии / Н.С. Бесова, Т.Н. Борисова, В.Б. Ларионова [и др.]. – Москва, 2014. – 13 с.

37. Клинический случай генетического синдрома гиперпаратиреоза и опухоли нижней челюсти / Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, Д.Ю. Семенов [и др.] // Онкохирургия. – 2014. – № 1. – С. 158.

38. Кничке М., Баумгарт А.К., Беккер С, Аделунг С, Роллер Ф., Шмермунд Д., Беттгер С., Ховальдт Л.Р., Аттия С. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) перед реконструктивной операцией на челюсти с использованием лоскута без малоберцовой кости при реконструкции головы и шеи. J Челюстно-лицевая хирургия. 2022 август; 80 (8): 1434-1444. doi: 10.1016/j.joms.2022.03.018. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35461799

39. Комплексный подход в диагностике и оперативном лечении пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез и параличом мимической мускулатуры / Н.В. Пахомова, Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, Д.И. Грачев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 1. – С. 84-88.

40. Крайтор, А.С. Оптимизация хирургического лечения пациентов с радионекрозом тканей челюстно-лицевой области : дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Крайтор А.С. – Москва, 2019. – 165 с.

41. Кузьков, В.В. Основы интенсивной терапии: практическое руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) / В.В. Кузьков, Э.В. Недашковский. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Архангельск, 2016. – 466 с.

42. Латеральный край лопатки – новая донорская зона при реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти при подготовке к имплантации / Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, И.Н. Калакуцкий, С.В. Садилина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2017. – № 3. – С. 66-73.

43. Лучевые методы диагностики при обследовании пациентов перед оперативными вмешательствами в боковом отделе лица / В.И. Амосов, А.И. Яременко, Е.В. Бубнова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 4. – С. 57-62.

44. Мао С, Цай Ц, Пэн Х, Лиу Д., Ю. Г. [Значение предоперационной рутинной ангиографии донорской ноги при свободных лоскутах малоберцовой кости]. Чжунхуа Коу Цян И Сюэ Цза Чжи. 2002 Январь; 37 (1):15-7. Китайский. PMID: 11955352].

45. Марченко, С.В. Энтеральное питание в интенсивной терапии/С.В.Марченко, Ю.Н.Доценко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019. – 49 с.

46. Междисциплинарная модель обследования, лечения и реабилитации пациентов с лицевым параличом и с заболеваниями околоушной слюнной железы / О.Ю. Петропавловская, Н.В. Пахомова, Н.В. Калакуцкий [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – URL: http://www.science-education.ru.

47. Микрохирургическая реконструкция тканей полости рта функциональными аутотрансплантатами у онкологических больных / И.В. Решетов, А.А. Шевалгин, Н.С. Сукорцева, М.Е. Гапонов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2017. – № 1. – С. 125.

48. Некоторые факторы развития поздних осложнений при реконструктивных вмешательствах у челюстно-лицевых больных с использованием костных васкуляризированных трансплантатов / Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, В.Н. Вавилов, С.В. Садилина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 2. – С. 90-94.

49. Неробеев, А.И. Использование реваскуляризированных лоскутов для закрытия комбинированных дефектов нижней зоны лица / А.И. Неробеев, А.С. Караян // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1998. – № 3. –С. 41-43.

50. Неробеев, А.И. Использование свободных реваскуляризированных комбинированных аутотрансплантатов с боковой стенки грудной клетки / А.И. Неробеев, Г.И. Осипов, А.С. Караян // Стоматология на пороге третьего тысячелетия : Стоматология 2001 : сборник тезисов. – Москва, 2002. – С. 416-417.

51. Неробеев, А.И. Рациональный выбор реваскуляризированного аутотрансплантата при пластическом устранении комбинированных дефектов лица / А.И. Неробеев, Г.И. Осипов, М.М. Сомова // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2006. – № 4. – С. 59-60.

52. Овсепян, Т.Н. Применение подподбородочного лоскута на сосудистой ножке при замещении мягкотканных дефектов средней и нижней областей лица : дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Овсепян Т.Н. – Санкт-Петербург, 2021. – 184 с.

53. Ортопедическое лечение дефектов и деформаций челюстно-лицевой области: учебное пособие / С.И. Абакаров, К.С. Аджиев, А.С. Баландина, И.А. Шпаковская, А.К. Аджиева, С.С. Абакарова, И.В. Крутер; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 184 с. ISBN 978-5-7249-2809-0

54. Ортопедический этап в комплексной реабилитации больных после замещения протяженных дефектов нижней челюсти васкуляризированными костными аутотрансплантататми / В.И. Приходько, Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская [и др.] // Институт стоматологии. – 2013. – Т. 60, № 3. – С. 54-58.

55. Особенности гемостаза и антикоагулянтной профилактики у онкологических больных / И.И. Кательницкий, О.И. Кит, О.В. Кательницкая, И.И. Простов // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 88-99.

56. Отдаленные результаты пластики лицевого нерва жевательным / Н.В. Калакуцкий, С.И. Якунин, О.Ю. Петропавловская, Н.В. Пахомова // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2017. – № 1. – С. 95-96. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34900159/

57. Оценка функции нижней конечности после пересадки васкуляризрованного аутотрансплантата из малоберцовой кости у детей при устранении дефектов нижней челюсти / Н.В. Калакуцкий, С.И. Якунин, В.В. Авраменко, К.А. Веселова // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2016. – № 3. – С. 27-34.

58. Патент № 2214801 Российская Федерация, A61B17/24, A61B17/56. Способ костной пластики нижней челюсти: заявл. 21.05.2002: опубл. 27.10.2003 / Калакуцкий Н.В., Вавилов В.Н.,

Чеботарёв С.Я., Петропавловская О.Ю.; заявитель ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

59. Патент № 2281704 Российская Федерация, C1 A61B 17/24. Способ костной пластики нижней челюсти: № 2005108201/14: заявл. 23.03.2005: опубл. 20.08.2006 / Калакуцкий Н.В., Вавилов В.Н., Чеботарёв С.Я., Петропавловская О.Ю.; заявитель ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. – Бюл. 23.

60. Патент № 2301038 Российская Федерация, A61B17/56. Способ подготовки кожно-костно-мышечного лоскута для замещения дефекта нижней челюсти: № 2005122103/14: заявл. 12.07.2005: опубл. 20.06.2007 / Калакуцкий Н.В., Вавилов В.Н., Петропавловская О.Ю., Чеботарёв С.Я.; заявитель ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. – Бюл. 17.

61. Патент № 2488357 Российская Федерация, A61B 17/00. Способ формирования васкуляризированного костного аутотрансплантата из латерального края лопатки для замещения дефекта нижней челюсти: № 2012114400/14: заявл. 11.04.2012 : опубл. 27.07.2013 / Калакуцкий Н.В., Калакуцкий И.Н., Журавлев И.В.; заявитель ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. – Бюл. 21.

62. Патент № 2636858 Российская Федерация, A61B17/00. Способ костной пластики нижней челюсти у детей : № 2017107971: заявл. 10.03.2017: опубл. 28.11.2017, Бюл. № 34 / Калакуцкий Н.В., Якунин С.И., Веселова К.А. .; заявитель ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

63. Патент № 2661039 Российская Федерация, A61B 17/24. Способ костной пластики альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти : № 2017104084 : заявл. 07.02.2017 : опубл. 11.07.2018 / Калакуцкий Н.В., Петропавловская О.Ю., Калакуцкий И.Н., Садилина С.В.; заявитель ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ. – Бюл. 20.

64. Пахомова, Н.В. Опыт применения аппарата NIM Neuro 3,0 для интраоперационного нейромониторинга лицевого нерва / Н.В. Пахомова, Н.В. Калакуцкий // Вестник российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 46, № 2. – С. 341-342.

65. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 3. – С. 5-21.

66. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 4. – С. 7-20. – doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20.

67. Поляков, А.П. Современная онкологическая классификация дефектов верхней и нижней челюстей, комбинированных дефектов челюстно-лицевой области / А.П. Поляков, И.В.

Ребрикова // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 10-23. – doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-10-23.

68. Послеоперационные дефекты верхней челюсти / С.А. Епифанов, А.П. Поляков, И.В. Ребрикова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 132-136.

69. Потапов, А.Л. Нутритивная поддержка в онкохирургии: обзор новых клинических рекомендаций / А.Л. Потапов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 3. – С. 14-18. – https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803114.

70. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / А.В. Сытов, И.Н. Лейдерман, С.В. Ломидзе [и др.] // Злокачественные опухоли : практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 575-583.

71. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных / О.В. Симонова, Э.А. Антух, Б.И. Долгушин [и др.] // Злокачественные опухоли : практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2019. – Т. 9. – С. 668-677.

72. Применение мультиспиральной компьютерной томографии и 3D моделирования при планировании и проведении биологической подготовки кровоснабжаемого ребра в составе торакодорсального лоскута (ТДЛ) / Н.В. Калакуцкий, И.Н. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, А.С. Герасимов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12/1. – С. 74-78.

73. Применение системы интраоперационного нейромониторинга при оперативных вмешательствах у больных с патологией околоушных слюнных желёз и оперативной реанимации парализованного лица / Н.В. Калакуцкий, А.Л. Кириллов, Н.В. Пахомова, О.Ю. Петропавловская // Институт стоматологии. – 2014. – № 1. – С. 30-31.

74. Применение ультразвуковой допплерографии при планировании замещения обширных дефектов в челюстно-лицевой области / Н.В. Калакуцкий, Т.Н. Овсепян, В.Л. Петришин, Т.В. Малахова // Журнал Институт Стоматологии. – 2017. – Т. 77, № 4. – С. 46-50.

75. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения: Федеральные клинические рекомендации / Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская [и др.]. – Москва, 2014. – 42 с.

76. Приходько, В.И. Использование современных технологий в комплексной реабилитации больных после замещения протяжённых дефектов нижней челюсти васкуляризированными костными аутотрансплантатами : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Приходько В.И. – Санкт-Петербург, 2014. – 20 с.

77. Причины поздних потерь трансплантатов после микрохирургических пересадок у больных челюстно-лицевого профиля / В.Н. Вавилов, Н.В. Калакуцкий, С.Я. Чеботарев, [и др.] //

Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2017. – № 1. – С. 82-83. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34900146/

78. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – Москва: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.

79. Протезирование онкологических больных с дефектами орбиты / А.А.Кулаков, В.М. Чучков, Е.Г. Матякин, И.С. Романов // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 71-78.

80. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: клинические рекомендации / Н.И. Брико, С.А. Божкова, Е.Б. Брусина. – Нижний Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.

81. Реконструктивно-восстановительные операции и вопросы качества жизни больных с местно-распространенным раком головы и шеи / Д.Р. Сангинов, А.М. Мудунов, Р.З. Юлдошев [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 165-172.

82. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / А.В. Андрияшкин, В.В. Андрияшкин, Г.П. Арутюнов [и др.] // Флебология. – 2015. – Выпуск 2. – 51 с.

83. Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских [и др.]. – 2018. – 26 с.

84. Руководство по клиническому питанию / В.М. Луфт, В.С. Афончиков, А.В. Дмитриев [и др.]. – Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2016. – 112 с.

85. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербука. СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург, 2010. – 427 с. – ISBN 978-5-91339-116-2.

86. Саприна, О.А. Применение подподбородочного лоскута в замещении дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта / О.А. Саприна, М.А. Кропотов, М.В. Ломая // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 56-62.

87. Сафонов, А.А. Сравнительная оценка применения компрессионно-дистракционного остеосинтеза и других хирургических методов лечения детей с нижней микрогнатией врожденного и приобретенного генеза : дис. … канд. мед. наук: 14.00.21 / Сафонов А.А. – Санкт-Петербург, 2009. – 82 с.

88. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016660161 Российская Федерация. Расчет величины клиновидной резекции васкуляризированного трансплантата при моделировании по форме нижней челюсти : № 2016660161 : дата поступления

05.09.2016 : дата гос. регистрации в Реестре баз данных 08.09.2016 / Калакуцкий Н.В., Петропавловская О.Ю., Пахомова Н.В., Иванов П.Д.

89. Семенов, М.Г. Возможности компьютерного планирования костно-реконструктивных операций у детей с патологией лицевого черепа. Часть I / М.Г. Семенов, А.А. Сафонов // Институт Стоматологии. – 2007. – Т. 36, № 3. – С. 60-61.

90. Семенов, М.Г. Возможности компьютерного планирования костно-реконструктивных операций у детей с патологией лицевого черепа. Часть II / М.Г. Семенов, А.А. Сафонов // Институт стоматологии. – 2007. – Т. 37, № 4. – С. 32-35.

91. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2018. – 236 с.

92. Сравнительная характеристика лицевой и подподбородочной артерии при топографо-анатомическом и ультразвуковом исследованиях / Н.В. Калакуцкий, В.Л. Петришин, Т.Н.Овсепян [и др.] // Институт стоматологии – 2015. – Т. 66, № 1. – С. 88-89.

93. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре: учебное пособие / Ю.Ю. Сапичева, В.В. Лихванцев, Э.Л. Петровская, А.Ф. Лопатин. – Москва, 2015. – 35 с. – ISBN 978-5-98511-299-3.

94. Терещук, С.В. Устранение дефектов нижней челюсти применением реваскуляризированных аутотрансплантатов : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.14, 14.01.17 / Терещук С.В. – Москва, 2018. – 23 с.

95. Торакодорсальный лоскут для закрытия обширных дефектов голени на заключительном этапе лечения больных после очень тяжелых повреждений нижних конечностей / В.Н. Вавилов, Н.В. Калакуцкий, Ю.В. Гудзь [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2018. – № 1. – С. 63-64. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34861476/

96. Тюрин, А.Г. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению / А.Г. Тюрин, И.В. Журавлев, Н.В. Калакуцкий / Институт стоматологии. – 2014. – Т. 54, № 1. – С. 56-57.

97. Ультразвуковая допплерография сосудов малого диаметра в челюстно-лицевой области / Т.Н. Овсепян, Т.В. Малахова, Н.В. Калакуцкий [и др.] // Институт Стоматологии. – 2020 – Т. 86, № 1. – С. 114-116.

98. Устранение огнестрельного дефекта верхней челюсти с использованием реваскулярезированного мягкоткано-костного лопаточного трансплантата (клинический случай) / М.В. Булгакова, Н.В. Калакуцкий, С.Я. Чеботарев [и др.] // Российская оториноларингология. – 2017. – Т. 88, № 3. – С. 119-123.

99. Характеристика протетических материалов для протезов лица (обзор) / И.Н. Антонова, Н.В. Калакуцкий, К.А. Веселова [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – № 1. – С. 94-97. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=39154490.

100. Хельцле Ф., Ристоу О., Рау А., Мюке Т., Леффельбайн Д.Дж., Митчелл Д.А., Вольфф К.Д., Кестинг М. Оценка состояния сосудов голени перед микрохирургическим перемещением малоберцовой кости. Часть I: анатомические изменения в артериях голени. Br J Челюстно-лицевая хирургия. Июнь 2011;49(4):270-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.05.002. Epub 2010, 15 июня. PMID: 20554357.]

101. Александрович Ю.С., and Пшениснов К.В.. "ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА К АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ" Вестник анестезиологии и реаниматологии, vol. 17, no. 3, 2020, pp. 79-94.

102. Чувилкин, В.И. Разработка методов диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.14 / Чувилкин В.И. – Москва, 2011. – 206 с.

103. Шулятникова, О.А... Разработка, оптимизация материалов и конструкций для ортопедического этапа лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей: экспериментально-клиническое исследование: автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.14 / Шулятникова Оксана Александровна; [место защиты: Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера]. - Пермь, 2018. - 53 с. – ил.

104. Эттингер К.С., Моррис Дж. М., Александер А.Е., Натан Дж. М., Арсе К. Точность и прецизионность метода локализации перфоратора при компьютерной томографической ангиографии для виртуального хирургического планирования композитных костно-кожных лоскутов без малоберцовой кости при реконструкции головы и шеи. J Челюстно-лицевая хирургия. 2022 август; 80 (8): 1434-1444. doi: 10.1016/j.joms.2022.03.018. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35461799

105. Эффективность и безопасность индивидуально подобранных доз нефракционированного гепарина в профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с крайне высоким риском их развития / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, Л.А. Лаберко [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 88-99.

106. Яхьяев, М.И. Комбинированная антибиотикопрофилактика местных инфекционно-воспалительных осложнений при операциях на альвеолярном отростке (части) челюсти: дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Яхьяев М.И. – Москва, 2011 – 107 с.

107. A new classification for mandibular defects after oncological resection / J.S. Brown, C. Barry, M. Ho, R. Shaw // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. e23-30. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1.

108. Chiapasco, M. Failures in jaw reconstructive surgery with autogenous onlay bone grafts for pre-implant purposes: incidence, prevention and management of complications / M. Chiapasco, M. Zaniboni // Oral. Maxillofacial Surg. Clin. N Am. – 2011. – Vol. 23. – P. 1e15.

109. Classification of mandibular defects / J.B. Boyd, P.J. Gullane, L.E. Rotstein [et al.] // Plast Reconstr. Surg. – 1993. – Vol. 92, № 7. – P. 1266-1275.

110. Colletti1, G. Technical refinements in mandibular reconstruction with free fibula flaps: outcome-oriented retrospective review of 99 cases / G. Colletti1, L. Autelitano // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2014. – Vol. 34. – P. 342-348.

111. Fibula free flap reconstruction of the mandible in cancer patients: evaluation of a combined surgical and prosthodontic treatment concept / K. Smolka, M. Kraehenbuehl, N. Eggensperger [et al.] // Oral. Oncology. – 2008. – Vol. 44. – P. 571-581. – doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.07.005.

112. Fully 3-dimensional digitally planned reconstruction of a mandible with a free vascularized fibula and immediate placement of an implant-supported prosthetic construction / R.H. Schepers G.M. Raghoebar, A. Vissink [et al.] // Head Neck. – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. E109-114. – doi: 10.1002/hed.21922.

113. Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects / F.W. Virgin, T.A. Iseli, C.E. Iseli [et al.] // Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120. – P. 663-667. – doi: 10.1002/lary.20791.

114. Knitschke M, Baumgart AK, Bäcker C, Adelung C, Roller F, Schmermund D, Böttger S, Streckbein P, Howaldt HP, Attia S. Влияние периостальных ветвей и септокожных перфораторов на исход свободного лоскута малоберцовой кости: ретроспективный анализ компьютерной томографии-ангиографии при виртуальном планировании операции. Фронтальный онкол. 2022, 19 января; 11:821851. doi: 10.3389 /fonc.2021.821851. PMID: 35127535; PMCID: PMC8807634.

115. Kim, J.W. Sagittal split osteotomy on the previously reconstructed mandible with fibula free flap / J.W. Kim, C.H. Lee, T.G. Kwon // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 1833-1835. – doi: 10.1097/SCS.0000000000001058.

116. Long-term results of jaw reconstruction with microsurgical fibula grafts and dental implants / A. Gbara, K. Darwich, L. Li [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65. – P. 1005-1009. – doi: 10.1016/j.joms.2006.06.294.

117. Mandibular reconstruction with a prefabricated free vascularized fibula and implant-supported prosthesis based on fully three-dimensional virtual planning / C. Freudlsperger, J.P. Bodem, E. Engel, J. Hoffmann // The Journal Of Craniofacial Surgery. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 980-982. – doi: 10.1097/SCS.0000000000000551.

118. Microsurgical reconstruction of the jaw with fibular grafts and implants / G. Raoul, B. Ruhin, S. Briki [et al.] // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 2105-2117. – doi: 10.1097/SCS.0b013e3181bec611.

119. Outcome analysis of mandibular condylar replacements in tumor and trauma reconstruction: a prospective analysis of 131 cases with long-term follow-up / R.E. Marx, J.E. Cillo Jr, V. Broumand, J.J. Ulloa // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2008. – Vol. 66. – P. 2515-2523. – doi: 10.1016/j.joms.2007.12.005.

120. Postoperative complications of fibular free flaps in mandibular reconstruction: an analysis of 25 consecutive cases / A. Chaine, P. Pitak-Arnnop, M. Hivelin [et al.] // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2009. – Vol. 108. – P. 488-495. – doi: 10.1016/j.tripleo.2009.05.043.

121. Potter, J.K. Vascularized options for reconstruction of the mandibular condyle / J.K. Potter, E.J. Dierks // Semin Plast Surg. – 2008. – Vol. 22. – P. 156-160. – doi: 10.1055/s-2008-1081399.

122. Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made bone plate in oncology patients after mandibular reconstruction / S. Mazzoni, C. Marchetti, R. Sgarzani [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. 1376-1385. – doi: 10.1097/PRS.0b013e31828bd6b0.

123. Rigotti, G. Adipose-derived mesenchymal stem cells: past, present, and future / G. Rigotti, A. Marchi, A. Sbarbati // Aesthetic Plast Surg. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 271-273. – doi: 10.1007/s00266-009-9339-7.

124. Superimposed anatomical structures in augmented reality / V. Ivanov, N. Kalakutskiy, A. Klygach, S. Strelkov // 3C Tecnología. Glosas de innovación aplicadas a la pyme. – 2020. – Edición Especial. – P. 21-31. – https://doi.org/10.17993/3ctecno.2020. specialissue6.21-31.

125. Swallowing and speech function after intraoral soft tissue reconstruction with lateral upper arm free flap and radial forearm free flap / I. Hara, N.-C. Gellrich, J. Duker [et al.] // British J. Oral Maxillofacial Surg. – 2003. – Vol. 41. – P. 161-169.

126. Techniques on modeling the vascularized free fibula flap in mandibular reconstruction / A. Moro, R. Cannas, R. Boniello [et al.] // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2009. –Vol. 20, № 5. – 1571-1573. – doi: 10.1097/SCS.0b013e3181b0db5c.

127. The jugaad technique for jaw reconstruction: denture based inverse planning / V.V. Kumar, P.C. Jacob, V. Kekatpure [et al.] // J. Maxillofac. Oral Surg. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 346-348. – doi: 10.1007/s12663-015-0845-7.

128. The Lateral Border of Scapula for Alveolar Ridge Reconstruction: A Prospective Clinical Study / S. Sadilina, N. Kalakutskiy, O. Petropavlovskaya, V. Rumakin // The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 1218-1228.

129. Vascularized fibular flap for reconstruction of the condyle after mandibular ablation / R. González-García, L. Naval-Gías, F.J. Rodríguez-Campo [et al.] // J. Oral. Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 66. – P. 1133-1137.

130. Wolff, K.-D. Забор микрососудистых лоскутов : монография / K.-D. Wolff, F.Hölzle; перевод, редакция А. Середа. – Springer, 2009. – 177 с.

131. Афанасьев В.В., Останин А.А. Военная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 240 с.

132. Афанасьев, В.В. Травматология челюстно-лицевой области: Руководство для врачей / В. В. Афанасьев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 255 с.

133. Савельев А.Л. Клинико-функциональное обоснование лечения больных переломами нижней челюсти с использованием индивидуальных накостных пластин: дис. … канд. мед. наук. Самара; СамГМУ, 2012. 182 с.

134. Шаргородский, А.Г. Травмы мягких тканей и костей лица. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 384 с.

135. Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. М.: Медицина, 2000. Т. 1. 558 с.

136. Rosendo GA, Daniel NJM, Esperanza P. Fractura mandibular. Reporte de caso clínico. XXVII Congreso Multidisciplinario Colegio de Odontólogos de Nuevo León, a. c. Sexto concurso de carteles de investigación y casos clínicos. Memorias. Monterrey, Nuevo León. 5 - 6 Abril de 2019.

137. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководства /под ред. А. А. Кулакова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019. 692 с.

138. Ромодановский П.О., Арутюнов С.Д., Баринов Е.Х., Фролов Д.В. Экспертный анализ и социологическое исследование неблагоприятных исходов оказания медицинской помощи пациентам с травмами верхней и нижней челюстей // Медицинская экспертиза и право. 2011. № 4. С. 32-35. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/ download/elibrary_16716331_90372903.pdf .

139. Ушницкий И.Д., Терентьева З.В., Егорова А.И., Ширко О.И., Мелоян А.Г. Социально-гигиенические аспекты переломов нижней челюсти в Якутии // Стоматология, 2015. № 6. С. 26-28.

140. Moreno J.C., Fernandez A., Ortiz J.A. Complication rates associated with different treatments for mandibular fracture // J. Oral Maxillofac. Surg., 2000. № 3. P. 273-280.

141. Байриков, И.М. Оценка методов лечения и реабилитации больных с переломами нижней челюсти: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Самара, 1997. 32 с.

142. Травматология челюстно-лицевой области. Под ред. В.О. Кенбаева. Шымкент: Медицина, 2006. 118 с.

143. Пудов, А.Н. Распространенность и клиническое значение хронической алкогольной интоксикации при острой травме нижней челюсти //Вестник новых медицинских 43 технологий.

Электронное издание. 2016. № 3. С. 94-99. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26674089_61484353.pdf .

144. Робустова, Т.Г. Хирургическая стоматология, 3-е изд. М.: Медицина, 2003. – 504 с.

145. Малышев В.А., Кабаков Б.Д. Переломы челюстей. СПб., 2005. 224 с.

146. Набоков, А.Ю. Современный остеосинтез. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 400 с.

147. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Киев: Червона Рута-Туре, 2002. 1024 с.

148. Тимофеев, А.А. Основы челюстно-лицевой хирургии: учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 696 с.

149. Roig T.P., Molina M.P., González A.G.-R. Fracturas mandibulares. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2014/01. Capitulo 12. P. 181- 189.

150. Байриков И.М. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с переломами нижней челюсти на всех этапах реабилитации // Управление качеством медицинской помощи. 2017. № 1-2. С. 59-65.

151. Кужонов Д.Т. Стоматологический статус больных с переломами нижней челюсти и его влияние на развитие воспалительных осложнений: автореф. дис. … канд. мед. наук. Нальчик, 2005. 21 с.

152. Амро Абдаллах. Клиническая картина и лечение переломов нижней челюсти у взрослых людей в различные возрастные периоды: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / ВМА им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 2013. 20 с.

153. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: Клинические рекомендации. – 2018. – Москва: «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи». – 87 с. – Текст: электронный. – URL: http://antimicrob.net/wp-content/uploads /2018-Profilaktika-IOKHV.pdf.

154. Domingo F., Dale E., Gao C. [et al.] A single-center retrospective review of postoperative infectious complications in the surgical management of mandibular fractures: postoperative antibiotics add no benefit. J Trauma Acute Care Surg. 2016;81:1109–1114.

155. Аржанцев, А.П. Рентгенологические проявления травм нижней зоны лицевого отдела черепа // Стоматология для всех. 2015. № 2. С. 52-56.

156. Милюкова Д.Ю. Тактика лечения переломов, проходящих через лунку зуба на нижней челюсти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.14 – Стоматология / Первый 44 московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Москва, 2013. 24 с.

157. Белоус, И.М. Биометрические аспекты хирургической тактики комплексного лечения сочетанной травмы челюстно-лицевой области: дис. … канд. мед. наук. В. Новгород, 2005. 173 с.

158. Карасенков, Я.Н. Лечение больных с открытыми переломами нижней челюсти: автореф. дис. … канд. мед. наук / Я.Н. Карасенков. М., 2004. 46 с.

159. Логинов О.А., Савельев А.Л. Моделирование напряженно-деформируемого состояния нижней челюсти при остеосинтезе накостными пластинами // Вестник Самарского государственного технического университета, 2011. № 4. С. 169-172.

160. Мирсаева Ф.З., Изосимов А.А. Оптимизация комплексного лечения переломов нижней челюсти // Институт стоматологии. 2010. № 2. С. 6-7.

161. Панкратов, А.С. Совершенствование методов оперативного лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями: дис. … д-ра мед. наук. М., 2005. 296 с.

162. Семенников В.И. Оптимизация методов фиксации костных фрагментов лицевого черепа и их клинико-биомеханическая оценка: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Барнаул, 2004. 42 с.

163. Сипкин А.М., Ахтямова Н.Е., Ахтямов Д.В. Характеристика острых травматических повреждений челюстно-лицевой области // РМЖ. 2016. Т. 24. № 14. С. 932-935. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_ 27185903_ 34414040. pdf .

164. Панкратов, А.С. Вопросы клинической эффективности современных технологий остеосинтеза нижней челюсти // Клиническая стоматология. 2018. № 1 (85). С. 44- 49. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_ 32759411_ 17378365.pdf .

165. Воробьев А.А., Фомичев Е.В., Михальченко Д.В. [и р.]. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 2 (62). С. 8-14. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29750651_16184976.pdf .

166. Ляпина, Я.А. Обоснование выбора метода иммобилизации при переломах нижней челюсти у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Волгоград, 2012. 23 с. 45

167. Хандзрацян, А.С. Диагностика и лечение переломов нижней челюсти у лиц, злоупотребляющих алкоголем: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / ФГБУ "ЦНИИС и ЧЛХ" Минздрава России, ГБУЗ Гор. клинич. больница № 36 г. Москвы. М. 2013. 26 с.

168. Девдариани Д.Ш., Куликов А.В., Багненко А.С., Баранов И.В., Александров А.Б., Арно А.В. Выбор метода остеосинтеза при высоких переломах мыщелкового отростка нижней челюсти // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2016. № 4. С. 56-61.

169. Федотов, С.Н. Мало- и минимально инвазивный остеосинтез нижней челюсти с использованием металлических спиц при переломах / МЗ РФ, СНЦ МЗО РАМН, СевГМУ. Архангельск: Изд-во СевГМУ, 2014. 230 с.

170. Байриков И.М., Логинов О.А., Савельев А.Л. [и др.] Сравнительный математический анализ применения накостных пластин для остеосинтеза отломков нижней челюсти // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. Приложение, 2011. № 1. С. 65-66.

171. Байриков И.М., Логинов О.А., Савельев А.Л. [и др.] Компьютерное моделирование напряженно-деформированного состояния костной ткани больных с переломами нижней челюсти // Материалы XVI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». – Россия, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2011 г. С. 35-36.

172. Berner T., Essig H., Schumann P. [et al.] Closed versus open treatment of mandibular condylar process fractures: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. J Craniomaxillofac Surg 2015;43(08):1404-1408. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.07.027. Epub 2015 Aug 4.

173. Cuéllar J., Santana J., Núñez C., Villanueva J. Surgical or conservative treatment for mandibular condyle fractures // Medwave. 2018 Nov 26;18(7):e7352. DOI: 10.5867/ medwave.2018.07.7351.

174. Chrcanovic B.R. Surgical versus non-surgical treatment of mandibular condylar fractures: a meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Feb; 44(2):158-79.

175. Yao S., Zhou J., Li Z. Contrast analysis of open reduction and internal fixation and non-surgical treatment of condylar fracture: a meta-analysis. J Craniofac Surg. 2014 Nov;25 (6):2077-80.

176. Al-Moraissi E.A., Ellis E. 3rd. Surgical treatment of adult mandibular condylar fractures provides better outcomes than closed treatment: a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Mar;73(3):482-93. 46

177. Liu Y., Bai N., Song G., Zhang X., Hu J., Zhu S., Luo E. Open versus closed treatment of unilateral moderately displaced mandibular condylar fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Aug;116 (2):169-73.

178. Kyzas P.A., Saeed A., Tabbenor O. The treatment of mandibular condyle fractures: a meta-analysis. J Craniomaxillofac Surg. 2012 Dec;40(8):e438-52.

179. Инкарбеков Ж.Б. Накостный малотравматичный остеосинтез при переломах нижней челюсти // Российский стоматологический журнал, 2008. № 1. С. 39-41.

180. Rozeboom A.V.J., Dubois L., Bos R.R.M., Spijker R., de Lange J. Closed treatment of unilateral mandibular condyle fractures in adults: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Apr;46(4):456-464.

181. Медведев, Ю.А. Тактика лечения пациентов с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда / Ю.А. Медведев, Д.Ю. Милюкова // Стоматология. 2012. № 6. С. 48-51.

182. Байриков И.М., Столяренко П.Ю., Солтанов А.Д. Применение новой турбинной пневмомашины для остеосинтеза при переломах нижней челюсти // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7. № 4 (28). С. 8-10.

183. Маградзе, Г.Н. Лечение переломов мыщелкового отростка нижней челюсти с применением трансбукальной системы и биодеградируемых минипластин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / ВМА им. С. М. Кирова МО РФ. СПб., 2013. 20 с.

184. Байриков И.М., Капишников А.В., Столяренко П.Ю., Зельтер П.М., Гафаров Х.О. Клинико-рентгенологическое обоснование метода пролонгированной регионарной блокады ветвей тройничного нерва // Оренбургский медицинский вестник. 2016. Т. 4, № 3. С. 28-31. – Текст: электронный. – URL: https://www.orgma.ru/files/Izdatelstvo/ OMV/N/ орен_мед_вестник_3_web_16.pdf .

185. Труханова И.Г., Гольдин Е.О., Гуреев А.Д., Столяренко П.Ю. Клинический случай применения методики нейростимуляции при установке катетера для продленной анестезии 3-й ветви тройничного нерва // Практическая медицина. 2019. Т. 17. № 7. С. 178-180. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_ 41561409_88201730.pdf .

186. Столяренко П.Ю., Байриков И.М., Гуреев А.Д., Гольдин Е.О. Применение фибробронхоскопа и видеоларингоскопа при назотрахеальной интубации в челюстнолицевой хирургии и стоматологии // Дентальная имплантология и хирургия. 2019. № 3(36). С. 46-54. 47

187. Лебедев М.В., Захарова И.Ю., Керимова К.И., Акбулатова Р.З. Преимущество внутриротового остеосинтеза под проводниковой анестезией при переломах нижней челюсти // Травматология и ортопедия, 2019. № 1. С. 40-47.

188. Столяренко П.Ю. Вклад Северина Тигерштедта в развитие челюстнолицевой травматологии (к 100-летию создания универсальной военно-полевой системы шинирования): монография / П. Ю. Столяренко. Самара: Офорт; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2017. 175 с. DOI: 10.17513/np.381.

189. Чжан, Ф. Клинико-лабораторное обоснование эффективности иммобилизации нижней челюсти при переломах с использованием несъемной ортодонтической техники: дисс … канд. мед. наук. 14.01.14 / ГОУВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет". Санкт-Петербург, 2012. 162 с. – Текст: электронный. – URL: https://www. elibrary.ru/item. asp?id=19263180 .

190. Боголюбов, В.М. Медицинская реабилитация. М.: БИНОМ, 2010. 416 с.

191. Еремин, Д.А. Совершенствование фармакотерапии повреждений нижнего альвеолярного нерва при переломах нижней челюсти: автореф. … канд. мед. наук - 14.01.14 / ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. М., 2018. 24 с.

192. Reddy L., Lee D., Vincent A., Shokri T. [et al.] Secondary Management of Mandible Fractures // Facial Plastic Surgery. 35(6):627–632, DECEMBER 2019. DOI: 10.1055/s0039-1700887, PMID: 31783419.

193. Бутенко, О.Г. Клинические и судебно-медицинские аспекты оценки неблагоприятных исходов в хирургической стоматологии при лечении переломов нижней челюсти / О.Г. Бутенко, О.З. Топольницкий, П.О. Ромодановский // Российский стоматологический журнал. 2019. Т. 23, № 1. С. 17-20.

194. Kommers S.C., van den Bergh B., Forouzanfar T. Quality of life after open versus closed treatment for mandibular condyle fractures: a review of literature. J Craniomaxillofac Surg. 2013 Dec;41(8):e221-5.

195. Абдрашитова А.Б., Салеев Р.А. Временная нетрудоспособность пациентов при травмах челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал. 2019. Т. 23. № 3-4. С. 133-139.

196. Митин Н.Е., Родина Т.С., Стрелков Н.Н. и др. Варианты временной иммобилизации при переломах челюстей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26. № 4. С. 559-566. – Текст: электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36606580_74956338.pdf 48

197. Parascandolo S., Spinzia A. [et al.] Two load sharing plates fixation in mandibular condylar fractures: Biomechanical basis // J. Craniomaxillofacial Surg., 2010. Vol. 38. № 5. P. 385-390.

198. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.

199. Milic T., Raidoo, P., Gebauer, D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.-2020.-doi:10.1016/j.bjoms.2020.09.020

200. Bratzler D. W. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery //Surgical infections. – 2013. – Т. 14. – №. 1. – С. 73-156.

201. Асланов Б. И. и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. – 2014

202. CDC NNIS System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) Semiannual Report. – May, 1996.

203. Hagel S, Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophylaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. Viszeralmedizin 2014;30:310-6

204. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmelli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 2000;101:2916-21.

205. Зеленский, В. А. Детская челюстно-лицевая хирургия: восстановительное лечение и реабилитация: учебное пособие для вузов / В. А. Зеленский. - Москва : Издательство Юрайт, 2019. - 184 с.

206. Кабанова А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста / Учебно-методическое пособие: А.А.Кабанова, С.А. Кабанова, С.С. Стельмаченок. - Витебск: ВГМУ, 2013. - 376 с.

207. Топольницкий О. З., Васильев А. Ю. Атлас по детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : учеб. пособие / Топольницкий О. З., Васильев А. Ю. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 264 с

208. Эмирбеков Э.А. Особенности лечения повреждений костей лицевого отдела черепа у детей с сочетанной черепно-лицевой травмой: автореф. дис…. канд. мед. наук: 14:04:14 / Э. А. Эмирбеков; Санкт-Петербург, 2021. - 170с.

209. Корсак, А. К. Травма челюстно-лицевой области у детей: учеб. пособие / Корсак А. К. – 2-е изд. – Минск: БГМУ, 2007. – 102 с. 49

210. Харьков Л.В., Яковенко Л.Н., Чехова И.Л. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста: Учебное издание под редакцией проф. Л. В. Харькова. "Книга плюс".- 2005. -488 с.

211. Кулаков, А. А. Хирургическая стоматология / под ред. Кулакова А. А. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 408 с

212. Волков Е.В. Роль сосудистых и иммунологических нарушений в формировании травматической болезни головного мозга с сочетанной челюстно-лицевой травмой у детей автореф. дис. канд. мед. наук: 14:01:11 / Е.В.Волков ; Москва, 2015. - 147с

213. Семенов, М. Г. Переломы нижней челюсти у детей: учеб. пособие / Семенов М. Г.- СПб.: Издательство «Человек», 2012. – 36с.

214. Муратов И.В., Семенов М.Г., Юрова Д.О. Детская челюстно-лицевая хирургия. Часть I: учеб. пособие. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. – 144с.

215. Васильев А.В., Козлов В.А., Артюшенко Н.К.,Шалак О.В. Оптимизация методов лечения переломов нижней челюсти. Учебное пособие.-СПб из-во СПбМАПО,2007.-159 с.

216. Monson, L. Pediatric facial fractures / L. Monson, D. Smith, J. Losee // Ferraro's fundamentals of maxillofacial surgery / eds.: P. J. Taub, P. K. Patel, S. R. Buchman, M. N. Cohen. – 2nd ed., rev. and updated. – New York : Springer, 2015. – P. 283–297.

217. Pediatric craniofacial trauma / N. M. Eggensperger Wymann, A. Hölzle, Z. Zachariou, T. Iizuka // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2008. – Vol. 66, № 1. – P. 58–64.

218. Кенбаев, В.О. Травматология челюстно-лицевой области. – Шымкент, 2006. – 118 с.

219. Карнаухов А.Т., Маковецкая Е.А., Сучилина М.И. Современные методы диагностики и лечения повреждений черепно-челюстно-лицевой области: сборник статей / А.Т.Карнаухов, Е.А.Маковецкая, М.И.Сучилина, - Вена.: Premier Publishing s.r.o. Vienna, 2018. – 62 с.

220. Васильев А.Ю., Лежнев Д.А. Лучевая диагностика повреждений челюстнолицевой области: руководство для врачей / А.Ю. Васильев, Д.А. Лежнев. — М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. — 80 с.

221. Козлов В.А. Осложненные формы заживления костной раны лицевого отдела черепа: учеб. пособие. – СПб: Человек, 2016. – 40с.

222. Брагина В. Г., Горбатова Л. Н. Травма челюстно-лицевой области у детей / Брагина В. Г., Горбатова Л. Н.// Экология человека.- 2014.- №2.- С. 20-24 50

223. A population-based study of inflicted traumatic brain injury in young children / H. T. Keenan, D. K. Runyan, S. W. Marshall [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290, № 5. – P. 621–626

224. Chrcanovic, B. R. Open versus closed reduction: mandibular condylar fractures in children / B. R. Chrcanovic // Oral and maxillofacial surgery. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 245– 255.

225. Craniofacial trauma: diagnosis and management / ed. by N. Hardt, J. Kuttenberger. – Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2010. – 278 p.

226. Facial computed tomography use in trauma patients who require a head computed tomogram / E. P. Holmgren, E. J. Dierks, L. D. Homer, B. E. Petter // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2004. – Vol. 62, № 8. – P. 913–918

227. Kellman, R. M. Pediatric craniomaxillofacial trauma / R. M. Kellman, S. A. Tatum // Facial plastic surgery clinics of North America. – 2014. – Vol. 22, № 4. – P. 559–572.

228. Kushner, G. M. Fractures of the growing mandible / G. M. Kushner, P. S. Tiwana // Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America. – 2009. –Vol. 17, № 1. – P. 81–91.

229. Васильев А.Ю., Воробьев Ю.И., Серов Н.С. и др. Лучевая диагностика в стоматологии: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 176 с.

230. Shi, J. Causes and treatment of mandibular and condylar fractures in children and adolescents: a review of 104 cases / J. Shi, Z. Chen, B. Xu // Journal of the American Medical Association otolaryngology, head & neck surgery. – 2014. – Vol. 140, № 3. – P. 203–207.

231. Wheeler, J. Pediatric facial fractures and potential long-term growth disturbances / J. Wheeler, J. Phillips // Craniomaxillofacial trauma and reconstruction. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 43–52.

232. Епифанов, В. А. Медицинская реабилитация при заболеваниях и повреждениях челюстно-лицевой области / Епифанов В. А., Епифанов А. В. и др. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 368 с.

233. Фищев С.Б., Климов А.Г., Севастьянов А.В., Павлова С. Г., Орлова И.В., Рожкова М.Г. Строение и развитие зубочелюстной системы у детей. Учебное пособие для студентов стоматологического факультета – СПб.: СПбГПМУ, 2019. – 44 с

234. Терехова, Т. Н. Анатомо-физиологические и рентгенологические особенности строения твердых тканей зубов, пульпы, апикального и маргинального периодонта и слизистой оболочки полости рта у детей : учеб.-метод. пособие / Т. Н. Терехова, М. Л. Боровая, Е. А. Кармалькова. – Минск: БГМУ, 2010. – 43 с. 51

235. Бахтеева, Г. Р. Особенности течения и лечения переломов нижней челюсти, сопровождающихся повреждением третьей ветви тройничного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук / ГОУ ВПО "Сарат.гос.мед.ун-т им. В.И. Разумовского Росздрава". Волгоград, 2010. 22 с.

236. Чжан Ш., Петрук П.С., Медведев Ю.А. Переломы нижней челюсти в области тела и угла: принципы хирургического лечения. Часть II // Российский стоматологический журнал. 2017. Т. 21. № 4. С. 203-207

237. Shahzad F. Pediatric Mandible Reconstruction: Controversies and Considerations. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Dec 17;8(12):e3285. doi: 10.1097/GOX.0000000000003285. PMID: 33425597; PMCID: PMC7787291.

238. Disa JJ, Cordeiro PG. Mandible reconstruction with microvascular surgery. Semin Surg Oncol. 2000 Oct-Nov;19(3):226-34. doi: 10.1002/1098-2388(200010/11)19:3<226::aid-ssu4>3.0.co;2-n. PMID: 11135479.

239. Применение реваскуляризированных костных аутотрансплантатов у детей / К. С. Гилева, Е. М. Романова, Е. В. Вербо [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2022. – № 3. – С. 20-30. – DOI 10.17116/plast.hirurgia202203120. – EDN VKZIRJ.

240. Genden EM, Buchbinder D, Chaplin JM, et al. Reconstruction of the pediatric maxilla and mandible. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:293–300.

241. Smartt JM, Jr, Low DW, Bartlett SP. The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. Plast Reconstr Surg. 2005;116:14e–23e.

242. Dowgierd K, Pokrowiecki R, Wolanski W, Kawlewska E, Kozakiewicz M, Wos J, Dowgierd M, Krakowczyk Ł. Analysis of the effects of mandibular reconstruction based on microvascular free flaps after oncological resections in 21 patients, using 3D planning, surgical templates and individual implants. Oral Oncol. 2022 Apr;127:105800. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105800. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35255279.

243. Е. К. Горохова, Н. В. Бабаскина, Н. С. Грачев [и др.] Применение «растущих» эндопротезов в комплексном лечении детей с пострезекционными дефектами нижней челюсти. Стоматология. – 2024. – Т. 103, № 4. – С. 10-19. – DOI 10.17116/stomat202410304110. – EDN OIHBJW.

244. Н. С. Грачев, С. В. Терещук, Н. В. Бабаскина [и др.] Опыт реконструкции свободными лоскутами у детей - 14 клинических случаев. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2017. – № S1. – С. 121. – EDN ZAPUUJ.

245. Landes C, Korzinskas T, Dehner JF, Santo G, Ghanaati S, Sader R. One-stage microvascular mandible reconstruction and alloplastic TMJ prosthesis. J Craniomaxillofac Surg. 2014 Jan;42(1):28-34. doi: 10.1016/j.jcms.2013.01.043. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23466124.

246. Arcuri F, Innocenti M, Menichini G, Pantani C, Raffaini M. Microvascular reconstruction of the mandible with medial femoral condylar flap for treatment of mandibular non-union. Int J Oral Maxillofac Surg. 2022 Feb;51(2):175-181. doi: 10.1016/j.ijom.2021.05.007. Epub 2021 May 28. PMID: 34059402.

247. Мураев, А., Н. Гусейнов, П. Цай, И. Кибардин, Д. Буренчев, С. Иванов, Н. Оборотистов, М. Матюта, Н. Грачев, и С. Ларин. Искусственные нейронные сети в лучевой диагностике, в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы). Клиническая стоматология, вып. 3, сентябрь 2020 г., с. 72—80, doi:10.37988/1811-153X_2020_3_72.

248. Genden EM. Reconstruction of the mandible and the maxilla: the evolution of surgical technique. Arch Facial Plast Surg. 2010 Mar-Apr;12(2):87-90. doi: 10.1001/archfacial.2010.18. PMID: 20231587.

249. Ostrander BT, Meller L, Harmon M, Archambault K, Kristallis T, Hammer D, Orosco RK. Free flap jaw reconstruction with dental implantation: A single-institution experience. Head Neck. 2024 Jun;46(6):1370-1379. doi: 10.1002/hed.27683. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38420709; PMCID: PMC11090705.

250. Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В., Деменчук П.А., Ворожцов И.Н., Дудаева А.А. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении детей и подростков с новообразованиями челюстно-лицевой области. Стоматология. 2020;99(6-2):44-62.

251. Yang S, Fan H, Du W, et al. Overgrowth of costochondral grafts in craniomaxillofacial reconstruction: rare complication and literature review. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43:803–812.

252. Guyuron B, Lasa CI., Jr. Unpredictable growth pattern of costochondral graft. Plast Reconstr Surg. 1992;90:880–6; discussion 887.

253. Troulis MJ, Tayebaty FT, Papadaki M, et al. Condylectomy and costochondral graft reconstruction for treatment of active idiopathic condylar resorption. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66:65–72.

254. Nokovitch L, Davrou J, Bidault F, Devauchelle B, Dakpé S, Vacher C. Vascular anatomy of the free fibula flap including the lateral head of the soleus muscle applied to maxillo-mandibular reconstruction. Surg Radiol Anat. 2019 Apr;41(4):447-454. doi: 10.1007/s00276-018-2166-2. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30552489.

255. Калакуцкий Н.В., Якунин С.И., Авраменко В.В., Веселова К.А. Оценка функции нижней конечности после пересадки васкуляризированного аутотрансплантата из малоберцовой кости у детей при устранении дефектов нижней челюсти. Анналы пласт., реконструктив. и эстет. хирургии. — 2016. — №3. — С.27-34.

256. Barla M, Polirsztok E, Peltié E, Jouve JL, Legré R, Dautel G, Barbary S, Journeau P. Free vascularised fibular flap harvesting in children: An analysis of donor-site morbidity. Orthop Traumatol Surg Res. 2017 Nov;103(7):1109-1113. doi: 10.1016/j.otsr.2017.05.009. Epub 2017 May 31. PMID: 28578099.

257. Valandhan Vedha G, Gopalakrishnan S, Kumar SJ, Menon GP. Post-operative Complication at the Donor Site of Fibular Free Flap in a Pediatric Patient. Cureus. 2022 Jan 12;14(1):e21182. doi: 10.7759/cureus.21182. PMID: 35186514; PMCID: PMC8844372.

258. Грачев Н.С., Терещук С.В., Бабаскина Н.В., Ворожцов И.Н.. "Опыт использования свободных лоскутов для закрытия дефектов головы и шеи у детей" Альманах клинической медицины, vol. 45, no. 6, 2017, pp. 518-524.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Грачев Николай Сергеевич**, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи.

2. **Лопатин Андрей Вячеславович**, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

3. **Марков Николай Михайлович,** д.м.н., профессор, заведующий лаборатории челюстно-лицевой реабилитации, стоматологии и ортодонтии директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

4. **Ворожцов Игорь Николаевич**, к.м.н., руководитель группы хирургии головы и шеи и реконструктивно – пластической хирургии научного отдела хирургии и анестезиологии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий отделением детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи.

5. **Бабаскина Наталья Владимировна**, врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, младший научный сотрудник группы хирургии головы и шеи и реконструктивно – пластической хирургии научного отдела хирургии и анестезиологии

«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи.

6. **Старокорова Капитолина Дмитриевна**, врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские хирурги
2. Врачи-челюстно-лицевые хирурги
3. Врачи-детские онкологи
4. Врачи-пластические хирурги
5. Врачи-стоматологи
6. Врачи-оториноларингологи
7. Организаторы здравоохранения
8. Врачи-эксперты медицинских страховых организаций (в том числе при проведении медико-экономической экспертизы)
9. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Таблица .Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

ДД	Расшифровка
	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа

	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
	Несравнительные исследования, описание клинического случая
	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

ДД	**Расшифровка**
	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**

A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Статья 76 Федерального Закона Российской Федерации от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в части разработки и утверждении медицинскими профессиональными некоммерческими организациями клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи;

2. Приказ Минздрава России от 14.06.2019 N 422н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия»;

3. Федеральный Закон Российской Федерации от 29.11.2010 N 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

4. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"

5. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 N 374н "Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы";

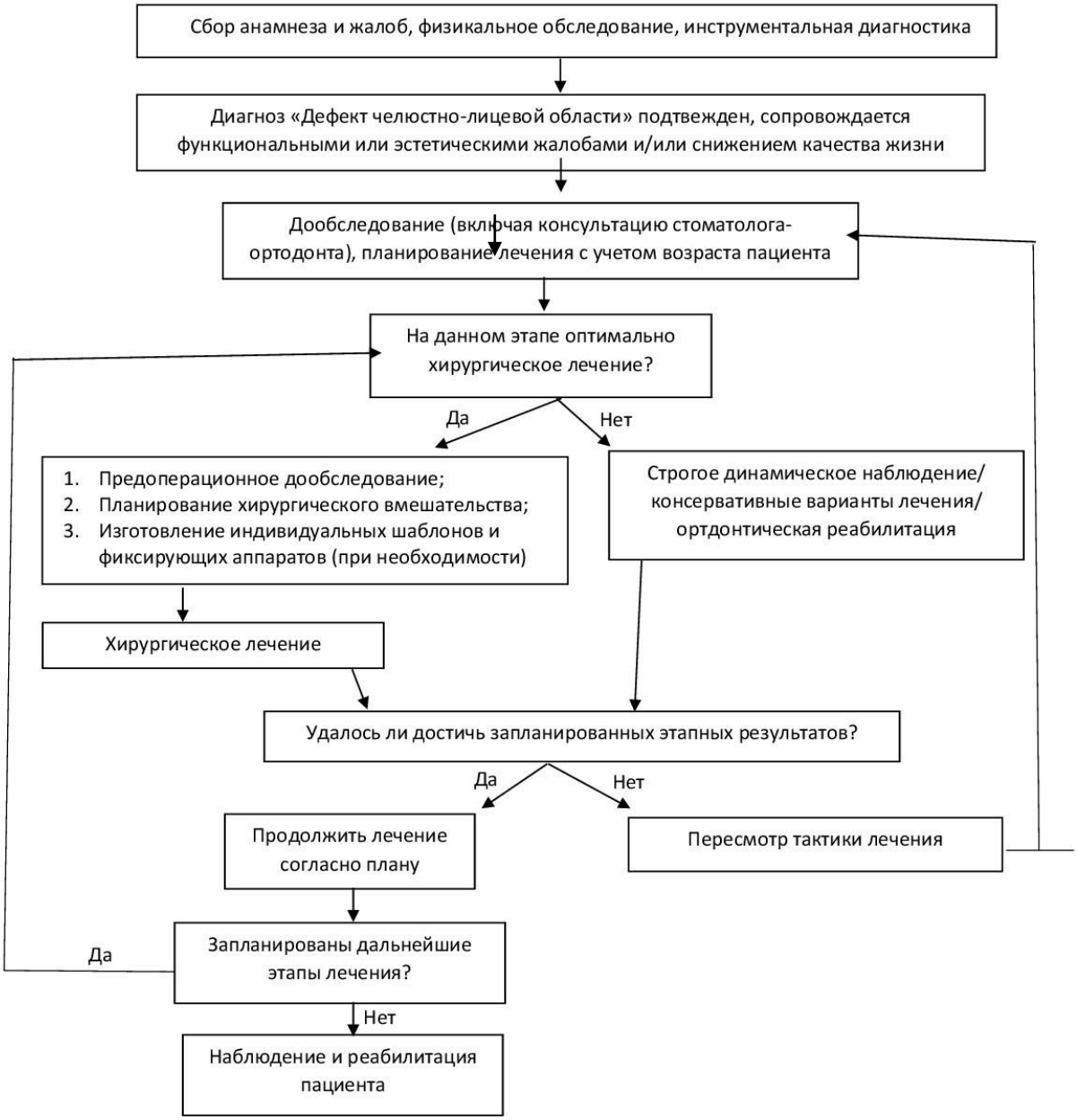
6. Федеральный Закон от 17.07.1990 178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

7. Приказ Минздрава России от 24.06.2021 N 664н "Об утверждении Порядка информирования медицинскими организациями органов внутренних дел в случаях, установленных пунктом 5 части 4 статьи 13 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

8. Федеральный Закон от 24 июля 1998 г. № 124-ФЗ "Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации".

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Прием (осмотр, консультация) врача-ортодонта-первичный



Приложение В. Информация для пациента

Дефекты челюстно-лицевой области у детей могут быть как врожденными, так и приобретенными – после травм, удаления новообразований, как осложнения хирургических вмешательств. Это может приводить как к эстетическим нарушениям (например, нарушение симметрии или пропорций лица), что осложняет социальную адаптацию ребенка, а также к функциональным проблемам, включая нарушение таких функций как дыхание, питание (жевание, глотание), речь. Даже незначительные изменения и дефекты челюстно-лицевого скелета могут стать намного более выраженными при взрослении ребенка, поэтому ни в коем случае нельзя откладывать визит к врачу-специалисту для разработки оптимального плана коррекции, реабилитации и при необходимости – этапного хирургического лечения. С учетом возраста ребенка будет подобран оптимальный вариант реконструкции – это может быть как индивидуальный «растущий» протез при костных дефектах челюстей (обычно применяется у детей младшего возраста), так и микрохирургическая реконструкция с использованием собственной кости ребенка на питающей сосудистой ножке (обычно рекомендуется для детей от 14 лет). Следует помнить, что процесс восстановления челюстно-лицевой области всегда включает в себя несколько этапов и является растянутым во времени – как минимум, на протяжении всего периода активного роста ребенка.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяется.

Утверждено:
Президент
Общероссийской
общественной организации
«Российское общество
дерматовенерологов
и косметологов»
Приказ № 33/2025-КР
от 03.12.2025
_____ А.А. Кубанов

Клинические рекомендации

Пиодермия гангренозная

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **L88**

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения: **2025**

Разработчики клинических рекомендаций:

- **Российское общество дерматовенерологов и косметологов**

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 54) от 13.11.2025

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 9

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13

2.1 Жалобы и анамнез 17

2.2 Физикальное обследование 17

2.3 Лабораторные диагностические исследования 17

2.4 Инструментальные диагностические исследования 21

2.5 Иные диагностические исследования 21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 24

3.1. Консервативное лечение 25

3.2 Хирургическое лечение 33

3.3 Иное лечение 34

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 38

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....38

6. Организация оказания медицинской помощи.....39

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 41

Критерии оценки качества медицинской помощи 41

Список литературы 43

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций……...54

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 55

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата……...57

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....65

Приложение В. Информация для пациента 66

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 67

Приложение Г1. Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии W.Su et al. (2004) 67

Приложение Г2. Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии Дельфийского Консенсуса международных экспертов.....69

Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ФНО – фактор некроза опухоли

PAPA – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne (генетический синдром, включающий пиогенный артрит, гангренозную пиодермию, акне)

PAPASH – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurativa Hidradenitis (генетический синдром, включающий пиогенный артрит, гангренозную пиодермию, акне, гнойный гидраденит)

PASH – Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurativa Hidradenitis Acne (генетический синдром, включающий гангренозную пиодермию, гнойный гидраденит, акне)

PASS – Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata, Suppurativa hidradenitis, seropositive Spondyloarthropathies (генетический синдром, включающий гангренозную пиодермию, конглобатные акне, гнойный гидраденит, серопозитивный спондилоартрит)

PsAPASH – Psoriatic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurativa Hidradenitis (генетический синдром, включающий псориатический артрит, гангренозную пиодермию, акне, гнойный гидраденит)

Th – Т-хелпер

Термины и определения

Гангренозная пиодермия – это аутовоспалительное заболевание кожи, проявляющееся главным образом стерильными пустулами и/или язвами, в основе развития которого лежат избыточная активация и нарушение функций нейтрофилов, что сопровождается повышенной продукцией цитокинов и хемокинов в очагах поражения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гангренозная пиодермия – это аутовоспалительное заболевание кожи, проявляющееся главным образом стерильными пустулами и/или язвами, в основе развития которого лежат избыточная активация и нарушение функций нейтрофилов, что сопровождается повышенной продукцией цитокинов и хемокинов в очагах поражения.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первоначально гангренозная пиодермия была отнесена к группе пиодермий, однако в последующем было установлено, что язвы при этом заболевании первично стерильны, а обнаружение микроорганизмов на их поверхности обусловлено вторичной колонизацией и, следовательно, гангренозная пиодермия не является инфекционным заболеванием [1].

Развитие гангренозной пиодермии связывается с аномалиями нейтрофилов, нарушением регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета и влиянием генетических факторов [1–3]. Хотя уже на ранних стадиях формирования очагов поражения гангренозной пиодермии наблюдается клональная экспансия Т-лимфоцитов, особое значение в патогенезе этого заболевания придается нейтрофилам [3–5]. О важной роли нейтрофилов в патогенезе гангренозной пиодермии свидетельствует присутствие большого количества этих клеток в очагах поражения, где формируются нейтрофильные абсцессы и развивается гнойное воспаление [6]. Увеличение числа нейтрофилов в очагах поражения гангренозной пиодермии связывают с повышением продукции в очагах поражения соответствующих хемоаттрактантов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8/CXCL8 и CXCL1, CXCL2, CXCL3 [7–9]. При этом имеются данные о функциональных дефектах нейтрофилах, присутствующих в очагах поражения, в результате которых нарушаются их хемотаксис, адгезия, траффик, а также фагоцитоз [1]. Патогенетическое значение нейтрофилов подтверждается также ассоциацией гангренозной пиодермии с другими заболеваниями, при которых наблюдается нарушение функции нейтрофилов – воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом, серонегативным артритом, гематологическими заболеваниями и злокачественными новообразованиями, такими как острый миелоидный лейкоз [1–3].

С повышенной активностью нейтрофилов в очагах поражения связывают наблюдающийся при гангренозной пиодермии феномен патергии – появление типичных для заболевания высыпаний на месте травмы [1].

Воспалительная реакция в очагах поражения гангренозной пиодермии обусловлена продукцией клетками инфильтрата различных цитокинов – ИЛ-1α, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), интерферона-γ, ИЛ-8 и ИЛ-36α, эндотелиального и лейкоцитарного селектина, а также хемокинов ИЛ-8, CXCL16 и RANTES [10–13]. Кроме того, в очагах поражения гангренозной пиодермии обнаружен повышенный уровень ИЛ-23, который способствует дифференцировке Th17-лимфоцитов, и ИЛ-17, который продуцируется Th17-лимфоцитами [10, 14].

Патогенетическое значение также имеет снижение в очагах поражения гангренозной пиодермии соотношения между Т-регуляторными клетками и Th17-лимфоцитами. Т-регуляторные клетки участвуют в предотвращении развития аутовоспалительных реакций, и поэтому уменьшение их содержания может привести к неконтролируемой активации провоспалительных клеток и цитокинов, например, Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 [15].

С действием цитокинов связывается активация внутриклеточных сигнальных путей рецептора распознавания паттернов (PRR), выявленная в пораженной коже при гангренозной пиодермии, и повышение экспрессии янус-киназ-(JAK)-1–3 и передатчиков сигналов и активаторов транскрипции (STAT) клетками дермального инфильтрата [16, 17].

Гангренозная пиодермия характеризуется повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ, которые не только вносят основной вклад в повреждение и разрушение внеклеточного матрикса, что приводит к образованию язв, но и способствуют повышению продукции нейтрофильных хемокинов [1, 18].

Выдвинута гипотеза, согласно которой развитие гангренозной пиодермии обусловлено аномальной иммунной реакцией, нацеленной на пилосебацейные комплексы, поскольку в отличие от псориаза и венозного застоя, язвы при гангренозной пиодермии никогда не возникали на месте ранее существовавших язв; а биопсии заживших очагов поражения и неповрежденной кожи приводили к изъязвлению как феномену патергии, только если биопсировали неповрежденную кожу [13]. Сделано предположение, что это происходит из-за потери аутоантигена-мишени, который может располагаться в придатках кожи с фолликулярной структурой. Подтверждается эта теория отсутствием при гангренозной пиодермии язвенного поражения кожи в областях, лишенных придатков кожи с фолликулярной структурой, таких как сосково-ареолярный комплекс, ладонная поверхность кисти и подошвенная поверхность стопы [13].

Значение генетических факторов в патогенезе гангренозной пиодермии демонстрируется генетическими синдромами, ассоциированными с гангренозной пиодермией. Все мутации, которые приводят к возникновению ассоциированных с гангренозной пиодермией генетических синдромов, связаны с развитием состояния, при котором облегчается развитие аутовоспалительных реакций. Синдромы PAPA, PASH и PAPASH, одним из проявлений которых является гангренозная пиодермия, ассоциированы с мутациями генов *PSTPIP1* и *NCSTN*. С этими мутациями связано неконтролируемое повышение продукции ИЛ-1, что приводит к развитию аутовоспалительных реакций [19–22]. В случаях гангренозной пиодермии, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, иногда обнаруживались генетические аномалии локусов генов *IL8RA, TIMP3* и *TRAF31P2*, которые кодируют соответственно рецептор ИЛ-8, ингибитор матриксных металлопротеиназ и белок, участвующий в передаче сигнала ИЛ-17 [20].

Описаны семейные случаи гангренозной пиодермии как с наличием, так с отсутствием ассоциированного заболевания, и случаи, когда поражение кожи у пациентов из одной семьи развилось после травм или хирургических вмешательств [23–27].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гангренозная пиодермия – редкое заболевание кожи, точные данные о заболеваемости и распространенности которого отсутствуют из-за недостаточного числа эпидемиологических исследований. Оценивается, что заболеваемость гангренозной пиодермией составляет от трех до десяти случаев на миллион человек в год [18, 28, 29]. В Великобритании заболеваемость гангренозной пиодермией составила 0,63 случаев на 100000 человек в год [30]. Средний возраст, в котором начинается гангренозная пиодермия, составляет 51,6 лет [31].

Распространенность гангренозной пиодермии в Соединенных Штатах составила 0,0058% или 5,8 случаев на 100000 взрослого населения, причем ее распространенность среди женщин (7,1 случая на 100000 взрослого населения) была почти в 2 раза выше, чем у мужчин (4,4 случая на 100000 взрослого населения) [32]. Наиболее высокая распространенность гангренозной пиодермии была отмечена в возрастной группе 70–79 лет – 9,8 на 100000 соответствующего населения, а на людей в возрасте 50 лет и старше пришлось 69,5% случаев гангренозной пиодермии [32]. Доля пациентов детского возраста среди пациентов с гангренозной пиодермией составляет примерно 4% [18, 28].

Гангренозная пиодермия часто ассоциируется с некоторыми заболеваниями внутренних органов, которые могут возникнуть до, одновременно или после установления

диагноза гангренозной пиодермии [20, 33–36]. Ассоциированные заболевания были выявлены у 66,9% пациентов с гангренозной пиодермией [31]. У 41,0% пациентов с гангренозной пиодермией имелось воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит), у 20,5% – воспалительный артрит, у 6,5% – новообразования внутренних органов, у 5,9% – злокачественные заболевания крови (лимфомы, лейкозы, миеломная болезнь), у 4,8% пациентов – другие гематологические заболевания, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, миелодиспластический синдром, истинная полицитемия [31]. Воспалительные заболевания кишечника чаще встречались у пациентов с гангренозной пиодермией младше 65 лет (47,7% по сравнению с 26,6% случаев в возрасте 65 лет и старше). У пациентов с гангренозной пиодермией в возрасте 65 лет и старше чаще наблюдались ревматоидный артрит (13,3% случаев по сравнению с 6,2% случаев в возрасте до 65 лет), злокачественные новообразования внутренних органов (13,3% случаев по сравнению с 3,3% случаев в возрасте до 65 лет), злокачественные новообразования крови (9,7% случаев по сравнению с 4,1% случаев в возрасте до 65 лет) и другие заболевания крови (10,6% случаев по сравнению с 2,1% случаев в возрасте до 65 лет) [31]. У 14% с гангренозной пиодермией была диагностирована депрессия, а у 11% пациентов – псориаз [36].

У пациентов с гангренозной пиодермией в 3 раза повышен риск смерти [30]. Общая смертность пациентов с гангренозной пиодермией в течение 8 летнего периода наблюдения составила 16% [36].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

L88 – Пиодермия гангренозная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от характера высыпаний выделяют 4 клинические формы гангренозной пиодермии [37]:

1. Язвенная (классическая).
2. Буллезная.
3. Пустулезная.
4. Вегетирующая.

Кроме того, выделяют еще две клинические формы гангренозные пиодермии, учитывая происхождение поражений, которые при этом представляют собой проявление феномена патергии [3]:

5. Перистомальная.

6. Постоперационная [2, 3].

Особенностями различных клинических форм гангренозной пиодермии является их локализация, степень агрессивности течения и наличие ассоциации с определенными системными заболеваниями [3].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Высыпания гангренозной пиодермии могут появиться в любом месте за исключением сосково-ареолярного комплекса, ладоней и подошв. Первичный очаг поражения гангренозной пиодермии представляет собой мягкий эритематозный узелок, бляшку, везикулу или стерильную пустулу, на месте которых быстро формируются язвы. Обычно язвы при гангренозной пиодермии являются асептическими, хотя может иметь место суперинфекция [38, 39].

Течение заболевания чрезвычайно вариабельно. В большинстве случаев наблюдается от одного до трех очагов поражения, которые медленно увеличиваются в размерах и занимают обычно менее 5% общей площади поверхности тела [3]. У других пациентов заболевание манифестирует внезапным появлением множества быстро увеличивающихся в размерах высыпаний. В таких случаях возможно тяжелое течение болезни с множественными язвенными очагами поражения, занимающими большую площадь [40].

Появление высыпаний может сопровождаться лихорадкой, недомоганием, миалгиями и артралгиями. Примерно у трети пациентов с гангренозной пиодермией отмечается феномен патергии – появление типичных для заболевания высыпаний на месте травмы. Чаще патергия отмечалась у пациентов в возрасте старше 65 лет, но частота ее встречаемости может недооцениваться, если не было травм, вследствие которых может проявиться феномен патергии [3, 31, 36].

Высыпания при гангренозной пиодермии сопровождаются болезненностью, иногда резко выраженной, особенно во время роста язв в размерах [41].

Заживление язвенных очагов поражения происходит путем наползания тяжей эпидермиса от краев язвы к их центру – симптом Гулливера [42, 43]. В результате они заживают ситовидными (крибриформными) рубцами или рубцами в виде ”папиросной

бумаги" [2, 6].

Язвенная (классическая) гангренозная пиодермия – наиболее часто встречающаяся форма заболевания. У взрослых характерной для язвенной гангренозной пиодермии локализацией высыпаний считаются голени, однако возможно появление высыпаний и в других анатомических областях [40, 44]. У детей высыпания обычно располагаются на нижних конечностях, ягодицах, в области промежности, а также на голове и шее [45].

Сначала на фоне эритемы появляется мягкий узелок, бляшка или стерильная пустула. В течение нескольких дней первичный очаг поражения увеличивается в размерах и превращается в резко отграниченную болезненную язву с подрытыми нависающими красновато-фиолетовыми или темно-фиолетовыми краями, которые по периферии окружены зоной эритемы и инфильтрации. Края язв могут быть приподняты или состоять из некротической ткани. Основание язвы обычно выполнено грануляционной тканью, а иногда – некротической тканью и покрыто геморрагическим или гнойным экссудатом.

При язвенной форме болезни выделяют две стадии патологического процесса: активная язвенная стадия и стадия заживления раны [18]. В активную стадию отмечается рост язвенных очагов поражения в размерах, иногда быстрый. В это время боли могут стать интенсивнее. Кроме того, прогрессирование процесса может происходить с появлением пустул по периферии существующих очагов поражения. При прогрессировании некрозу может подвергаться нижележащая дерма и подкожная клетчатка вплоть до мышц.

В стадию заживления из краев язвы в ее центральную часть распространяются тяжеподобные наползания эпителия (симптом Гулливера), что приводит к формированию ситовидных (крибриформных) рубцов или рубцов в виде ”папиросной бумаги" [2, 6, 42, 43].

Для язвенной формы гангренозной пиодермии характерна ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника, артритом и миелопролиферативными заболеваниями.

Пустулезная гангренозная пиодермия характеризуется располагающимися обычно на туловище и разгибательной поверхности конечностей множественными стерильными пустулами с окружающим их эритематозным венчиком. Образование язв на месте пустул в случае пустулезной гангренозной пиодермии считается нехарактерным [46]. Эта форма болезни обычно ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника, и если достигается эффект от терапии заболевания кишечника, то возможно также наступление ремиссии поражения кожи [18, 46–48].

Буллезная гангренозная пиодермия обычно представлена поражением тыльной поверхности кистей, разгибательных поверхностей верхних конечностей или головы, где

появляются сгруппированные везикулы, которые быстро распространяются и сливаются в крупные пузыри, а затем на их месте формируются язвы с некрозом в центре и эритематозным венчиком по периферии. В основном буллезная форма наблюдается у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как проявление паранеоплазии. Возможна ассоциация буллезной гангренозной пиодермии и миелопролиферативных заболеваний, в частности, острого миелолейкоза [2]. Гангренозная пиодермия у пациентов с гематологическими заболеваниями может свидетельствовать о злокачественной трансформации и указывать на плохой прогноз или агрессивное течение заболевания крови [6, 18].

Вегетирующая или поверхностная гранулематозная гангренозная пиодермия характеризуется солитарной, эритематозной, изъязвленной бляшкой, у которой отсутствует фиолетовая окраска краев, которая обычно заметна при классической язвенной форме [33, 38]. Это наиболее редкая и доброкачественная форма болезни, при которой редко наблюдается ассоциация с другими заболеваниями и обычно отмечается хороший ответ на терапию [18, 39, 49].

Послеоперационная гангренозная пиодермия развивается после хирургических вмешательств. Чаще всего развитие гангренозной пиодермии описывается после операций на молочной железе и на грудной клетке, в том числе на сердце [2]. Риск развития поражения кожи более высок после обширных хирургических вмешательств и при наличии у пациентов хронических заболеваний [3]. Отмечено, что у 15,1% пациентов с диагностированной ранее гангренозной пиодермией, которым было проведено хирургическое вмешательство, появились высыпания послеоперационной гангренозной пиодермии или произошло обострение имевшегося поражения кожи [50]. Время между хирургическим вмешательством и первыми проявлениями послеоперационной гангренозной пиодермии составляет в среднем 11 дней, но возможно развитие поражения кожи сразу после проведенной операции [2, 3]. В случае, если поражение кожи при послеоперационной гангренозной пиодермии ошибочно диагностируется как раневая инфекция, то пациенту может быть проведена хирургическая обработка раны, что может ухудшить состояние пациента, так как течение послеоперационной гангренозной пиодермии, являющейся проявлением феномена патергии, ухудшается после травмирования кожи.

Перистомальная гангренозная пиодермия развивается у пациентов со стомами, чаще наложенными при воспалительных заболеваниях кишечника, но также может встречаться у больных с уростомами [2, 51]. Появление высыпаний перистомальной гангренозной пиодермии может произойти в любые сроки после создания стомы – от

нескольких недель до нескольких лет. Манифестирует перистомальная гангренозная пиодермия как глубоко расположенный болезненный узелок или поверхностная пустула с гнойно-геморрагическим содержимым, появляющиеся без видимых причин или после минимальной травмы. Затем в этом месте формируется некроз и образуется кратерообразная язва с гнойным отделяемым. Образовавшаяся язва может быть единичной, но возможно формирование множества язв. В большинстве случаев размер язв не превышает 3 см в диаметре, но возможно образование крупных язв диаметром до 30 см [52].

Гангренозная пиодермия может сопровождаться различными поражениями придатков кожи и суставов, формирующими соответствующие синдромы (Таблица 1).

Таблица 1. Синдромы, ассоциированные с гангренозной пиодермией

Синдром	**Клинические проявления**
PAPA	Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне
PASH	Гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит
PASS	Гангренозная пиодермия, конглобатные угри, гнойный гидраденит, серопозитивный спондилоартрит
PAPASH	Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит
PsAPASH	Псориатический артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит

Как осложнение гангренозной терапии следует рассматривать присоединение вторичной инфекции, которое проявляется появлением обильного гнойного отделяемого со дня язв, увеличением выраженности эритемы и отека в очагах поражения [18].

Возможно, хотя и редко, формирование внекожных нейтрофильных инфильтратов в костях, печени, легких, поджелудочной железе, селезенке, почках и центральной нервной системе [18, 38, 53, 54]. Описано поражение глаз (склерит и изъязвление роговицы), легких (асептические узелки с полостями или без них, интерстициальное заболевание легких и плевральный выпот), опорно-двигательного аппарата (стерильный пиоартроз, нейтрофильный миозит) [2, 3, 55–60].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Гангренозная пиодермия диагностируется клинически, каких-либо лабораторных (серологических, гистологических) маркеров гангренозной пиодермии нет. Однако язвенное поражение кожи при гангренозной пиодермии может быть визуально неотличимо от язвенных поражений при инфекционных заболеваниях кожи, некоторых новообразованиях, заболеваниях сосудов, аутоиммунных и других аутовоспалительных

болезнях (Таблица 2). В связи с этим диагноз гангренозной пиодермии является диагнозом исключения, то есть устанавливается после исключения других возможных причин язвенного поражения кожи, что требует проведения лабораторного обследования [61, 62].

Таблица 2. Дифференциальная диагностика гангренозной пиодермии

Заболевания		**Необходимые для дифференциальной диагностики исследования**
Инфекции	Бактериальные инфекции Микобактериальные инфекции (напр., язва Бурули) Грибковые инфекции (напр., споротрихоз, бластомикоз) Паразитарные инфекции (амебиазная язва, лейшманиоз) Вирусные инфекции (хроническое течение инфекции herpes simplex)	• Патолого-анатомичское исследование биопсийного материала кожи с применением специальных окрасок • Микробиологическое (культуральное исследование) • Прицельная рентгенография органов грудной клетки
Новообразования	Плоскоклеточный рак кожи Базально-клеточный рак кожи Лимфомы кожи Поражения кожи при лейкозах	• Патолого-анатомичское исследование биопсийного материала кожи • Общий (клинический) анализ крови
Васкулиты и аутоиммунные заболевания	Болезнь Бехчета Васкулиты Криоглобулинемия Антифосфолипидный синдром Системная красная волчанка	• Определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови • Общий (клинический) анализ крови • Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов • Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) • Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК
Нейтрофильные заболевания	Синдром Свита	• Клиническое обследование
Поражения сосудов	Заболевания артерий Заболевания вен Язвы Марторелла	• Дуплексное сканирование сосудов • Ангиография
Экзогенные воздействия	Артифициальный дерматит Укусы насекомых	• Анализ анамнестических данных

Минимальный объем обследования пациента с гангренозной пиодермией должен включать тщательный сбор анамнеза, полное физикальное обследование и патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи [55]. Анализ анамнестических данных позволяет выяснить наличие феномена патергии (имело ли место появление высыпаний на месте травм), характер течения болезни (провоцирующие факторы, скорость роста язв), результаты ранее проводившейся терапии. Полное физикальное обследование необходимо для оценки морфологического характера поражения кожи и его локализации, а также для оценки возможности наличия у пациента ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний, в том числе заболеваний, входящих в состав генетических синдромов PAPA, PASH, PASS, PAPASH и PsAPASH (акне, гнойный гидраденит, артриты). Выделены клинико-анамнестические признаки, указывающие на диагноз гангренозная пиодермия. К ним относятся болезненность язвенных дефектов кожи, их быстрое увеличение в размерах, длительное существование, отсутствие эффекта от терапии антибактериальными препаратами системного действия, ухудшение состояния после хирургического лечения (проявление феномена патергии), наличие типичных ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний [55].

Основным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику поражений кожи при гангренозной пиодермии и новообразованиях кожи, является патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи, которое имеет также значение при проведении дифференциальной диагностики между гангренозной пиодермией и язвенными поражениями кожи инфекционной природы. Для исключения инфекционных поражений и обнаружения их возбудителя может потребоваться не только обычная окраска гистологического препарата гематоксилином и эозином, но и специальные окраски [55]. При необходимости исключить инфекционный характер язвенного поражения кожи может также потребоваться микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты). Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов может потребоваться при дифференциальной диагностике язвенного поражения кожи между гангренозной пиодермией, васкулитами и другими аутоиммунными заболеваниями [63].

Были разработаны критерии диагностики язвенной гангренозной пиодермии. Диагностические критерии язвенной пиодермии W. Su и соавт. (2004) включают 2 больших и 4 малых критерия [41] (Приложение Г1). Диагностические критерии классической

(язвенной) пиодермии Дельфийского Консенсуса международных экспертов включают 1 большой и 8 малых критериев [64] (Приложение Г2).

При обследовании пациента с гангренозной пиодермией следует оценить возможность наличия у него ассоциированных заболеваний, так как такая ассоциация может повлиять на выбор терапии [29, 37, 65]. Предположить наличие ассоциированного заболевания может позволить тщательный сбор анамнеза и полное физикальное обследование пациента. В качестве начального скрининга гематологических заболеваний, нарушений функции печени и почек, которые могут быть обусловлены возможными ассоциированными заболеваниями, используются общий (клинический) анализ крови, включая дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением уровня электролитов в крови и показателей функции печени), общий (клинический) анализ мочи [55]. Следует учитывать, что при гангренозной пиодермии часто наблюдаются неспецифические изменения показателей общего (клинического) анализа крови, не имеющие диагностического значения и отражающие скорее степень тяжести заболевания – повышенная скорость оседания эритроцитов и повышенное содержание нейтрофилов в крови [55, 66]. При предположении, что гангренозная пиодермия ассоциирована с васкулитом или другим аутоиммунным заболеванием, могут потребоваться исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови.

При выявлении у пациента с гангренозной пиодермии признаков ассоциированного заболевания или в случае предположения о его наличии необходимы консультации соответствующих специалистов: врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-ревматолога, врача-гематолога, врача-онколога, которые при необходимости могут назначить дальнейшее обследование пациента.

Критерии установления диагноза/состояния:

В связи с отсутствием патогномоничных признаков гангренозной пиодермии, ее диагноз основывается на выявлении типичных для гангренозной пиодермии признаков и исключении других причин появления таких высыпаний с использованием:

1) *анамнестических данных,*
2) *физикального обследования,*
3) *лабораторных исследований*
4) *патолого-анатомического исследования биопсийного материала кожи.*

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Какие-либо лабораторные критерии диагноза гангренозной пиодермии отсутствуют. В связи с этим диагноз «Гангренозная пиодермия» следует рассматривать как клинический диагноз исключения, так как клинические проявления этого заболевания могут быть неотличимы от других язвенных поражений кожи инфекционной, опухолевой, аутоиммунной природы, что требует лабораторного обследования пациентов с гангренозной пиодермией [6, 67]. Лабораторное обследования необходимо также для выявления ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний, а также для контроля безопасности системной терапии.

- **Рекомендуется** общий (клинический) анализ крови пациентам с гангренозной пиодермией для выявления ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний и контроля безопасности системной терапии #преднизолоном**, #циклоспорином**, #дапсоном**, #микофенолата мофетилом**, #метотрексатом**, #инфликсимабом**, #адалимумабом**, #этанерцептом**, #устекинумабом**, #канакинумабом**, а также для выявления изменений, которые возможны при гангренозной пиодермии [6, 18, 55, 67–74].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Для выявления ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний требуется исследование скорости оседания эритроцитов и дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула) [18]. Следует учитывать, что повышение скорости оседания эритроцитов и повышение содержания нейтрофилов в крови часто развивается как проявление гангренозной пиодермии, хотя и не имеющее диагностического значения, а отражающее скорее степень тяжести заболевания [55, 66]. Использование общего (клинического) анализа крови для контроля безопасности терапии #преднизолоном**, #циклоспорином**, #дапсоном**, #микофенолата мофетилом**, #метотрексатом**, #инфликсимабом**, #адалимумабом**, #этанерцептом**,*

*#устекинумабом** необходимо из-за их способности влиять на кроветворение, вызывая анемию и/или нейтропению и/или тромбоцитопению [68–74].*

- **Рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический пациентам с гангренозной пиодермией для выявления ассоциированных заболеваний, а также для контроля безопасности терапии #дапсоном**, #циклоспорином**, #метотрексатом**, #адалимумабом**, #инфликсимабом** [18, 68, 70, 71, 73, 75–81]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Использование анализа крови биохимического общетерапевтического для контроля безопасности терапии #дапсоном**, #циклоспорином**, #метотрексатом**, #адалимумабом**, #инфликсимабом** необходимо из-за возможности их влияния на функции печени, обмен липидов, водно-электролитный обмен [68, 70, 71, 73, 75–81].*
- **Рекомендуется** исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови пациентам с проявлениями гангренозной пиодермии, требующими выявления ассоциированных заболеваний [18]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Возможно повышение уровня С-реактивного белка в крови пациентов с гангренозной пиодермией [18]. Однако его уровень может также повышаться при васкулитах и других аутоиммунных заболеваниях, клинические проявления которых могут быть идентичными проявлениям гангренозной пиодермии.*
- **Рекомендуется** определение содержания антител к фосфолипидам в крови при необходимости исключения антифосфолипидного синдрома (другие уточненные нарушения свертываемости) у пациента с клиническими проявлениями гангренозной пиодермии [6, 18, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Клинически поражение кожи при антифосфолипидном синдроме может быть неотличимо от гангренозной пиодермии, однако для антифосфолипидного синдрома характерно повышенное содержание в крови антител к фосфолипидам.*

- **Рекомендуется** определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК пациентам с проявлениями гангренозной пиодермии, требующими выявления ассоциированных заболеваний [18]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Поражение кожи при васкулитах и других аутоиммунных заболеваниях клинически может быть неотличимо от гангренозной пиодермии, однако признаком аутоиммунного заболевания может быть повышенный уровень антител к антигенам ядра клетки и ДНК.*
- **Рекомендуется** определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови при необходимости исключения ANCA-ассоциированного васкулита у пациента с клиническими проявлениями гангренозной пиодермии [6, 18, 67]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Поражение кожи при ANCA-ассоциированном васкулите клинически может быть неотличимо от гангренозной пиодермии, однако одним из лабораторных признаков ANCA-ассоциированного васкулита является повышенное содержание в крови антител к цитоплазме нейтрофилов.*
- **Рекомендуется** общий (клинический) анализ мочи пациентам с клиническими проявлениями гангренозной пиодермии при необходимости исключения системных васкулитов с поражением почек как причины появления язвенного поражения кожи, а также пациентам с гангренозной пиодермией для контроля безопасности терапии #циклоспорином**, #метотрексатом**, #инфликсимабом**, #адалимумабом** [6, 18, 67, 68, 70, 82, 83]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При системных васкулитах, поражение кожи при которых клинически может быть аналогичным поражению кожи при гангренозной пиодермии, в моче может быть обнаружен белок. Терапия #циклоспорином**, #адалимумабом**, #инфликсимабом**, обладающими иммуносупрессивным действием, способствует развитию инфекционных заболеваний почек и мочевыводящих путей [70, 82, 83].*
- **Рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам при необходимости исключения бактериальной этиологии язвенного поражения

кожи и при наличии признаков вторичного инфицирования у пациентов с гангренозной пиодермией (увеличение объема гнойного отделяемого, увеличение интенсивности эритемы и отека в области язвы) [6, 18, 67]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Язвенные поражения кожи при гангренозной пиодермии и язвах бактериальной этиологии могут быть клинически неразличимы, что требует проведения микробиологического (культурального) исследования в целях дифференциальной диагностики.*

- **Рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпных элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам пациентам с гангренозной пиодермией при наличии признаков вторичного инфицирования (увеличение объема гнойного отделяемого, увеличение интенсивности эритемы и отека в области язвы) [6, 18, 67]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Несмотря на то, что язвы при гангренозной пиодермии первично стерильны, возможно их вторичное инфицирование, требующее проведения антибактериальной терапии и выбора антибактериального препарата системного действия, к которому чувствительна бактериальная микрофлора.*

- **Рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) пациентам с язвенным поражением кожи, имеющим признаки как гангренозной пиодермии, так и туберкулеза кожи [6, 18, 67]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) необходимо пациентам с клиническими проявлениями гангренозной пиодермии при необходимости исключения туберкулеза кожи как причины появления язвенного поражения кожи*

- **Рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты) пациентам с язвенным поражением кожи, имеющим признаки как гангренозной пиодермии, так и микотического поражения кожи [6, 18, 67]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Язвенное поражение кожи при гангренозной пиодермии может быть клинически идентично поражению кожи микотической этиологии, что требует микробиологического (культурального) исследования в целях дифференциальной диагностики.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяются.

2.5 Иные диагностические исследования

В связи с тем, что клинические проявления гангренозной пиодермии могут быть идентичны проявлениям язвенного поражения кожи при инфекционных, опухолевых, аутоиммунных заболеваниях, в целях дифференциальной диагностики может потребоваться патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи, которое является основным методом диагностики гангренозной пиодермии. Для его проведения следует получить материал из края язвы и прилегающей кожи. Четких гистологических критериев диагноза «Гангренозная пиодермия» нет, это – диагноз исключения [6, 67].

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками гангренозной пиодермии патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи для дифференциальной диагностики гангренозной пиодермии с язвенными поражениями кожи иной этиологии [2, 3, 6, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Начальное поражение, предшествующее изъязвлению, гистологически характеризуется глубоким гнойным, часто фолликулоцентрическим воспалением с плотными нейтрофильными инфильтратами, часто обнаруживается лейкоцитокластический васкулит [41]. В подрытом крае язвы присутствует смешанный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов, а в основании поражения обычно обнаруживаются признаки некроза и кровоизлияния. В образце, полученном из участка с эритемой, окружающей язву, можно выявить инфильтрат с преобладанием нейтрофилов, некроз и тромбоз кровеносных сосудов [41]. Могут присутствовать отек и нейтрофильные абсцессы в дерме, а гнойное воспаление может распространяться из дермы на подкожно-жировую клетчатку. При пустулезной гангренозной пиодермии обнаруживается*

нейтрофильный инфильтрат в дерме и субкорнеальные нейтрофильные микропустулы. Вегетирующая гангренозная пиодермия характеризуется гранулемами, центр которых представляет собой нейтрофильное воспаление, палисадообразно окруженное частоколом гистиоцитов, который в свою очередь окружен лимфоцитарным инфильтратом. Для дифференциальной диагностики с язвами инфекционной этиологии могут потребоваться специальные окраски гистологических препаратов, позволяющие идентифицировать грибы, простейшие, бактерии [6, 67].

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками гангренозной пиодермии патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов для дифференциальной диагностики гангренозной пиодермии с язвенными поражениями кожи при васкулитах и других аутоиммунных заболеваниях [55, 63, 84].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *При гангренозной пиодермии в большинстве случаев выявляется свечение IgM, C3 компонента комплемента и фибрина в стенках сосудов [55, 63, 84]*.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта взрослым пациентам с гангренозной пиодермией с жалобами или результатами физикального и лабораторного обследования, указывающими на наличие ассоциированного заболевания кишечника, крови, суставов или новообразования [2, 3, 18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Следует учитывать, что ассоциированное с гангренозной пиодермией заболевание или новообразование может развиться и до, и после манифестации кожи.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра пациентам с гангренозной пиодермией детского возраста с жалобами или результатами физикального и лабораторного обследования, указывающими на наличие ассоциированного заболевания кишечника, крови, суставов или новообразования [2, 3, 18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога пациентам с гангренозной пиодермией с жалобами или результатами физикального и лабораторного обследования, указывающими на наличие ассоциированного воспалительного заболевания кишечника [2, 3, 18]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Ассоциированное с гангренозной пиодермией воспалительное заболевание кишечника может развиться и до, и после манифестации поражения кожи. Следует учитывать, что проявления воспалительного заболевания кишечника могут быть слабо выраженными, что требует тщательного сбора анамнеза и тщательного физикального обследования пациентов с гангренозной пиодермией. Даже незначительные по интенсивности редко возникающие боли в области живота и нечастые эпизоды слабо выраженной диареи, на которые пациент может не обращать внимания, могут быть проявлением воспалительного заболевания кишечника.*
- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гематолога пациентам с гангренозной пиодермией с жалобами или результатами физикального и лабораторного обследования, указывающими на наличие ассоциированного заболевания или новообразования крови [2, 3, 18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Ассоциированное с гангренозное пиодермией заболевание или новообразование крови может развиться и до, и после манифестации поражения кожи.*

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога пациентам с гангренозной пиодермией с жалобами или результатами физикального и лабораторного обследования, указывающими на наличие ассоциированного воспалительного заболевания суставов [2, 3, 18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Ассоциированное с гангренозное пиодермией воспалительное заболевание суставов может развиться и до, и после манифестации поражения кожи. Следует учитывать, что проявления воспалительного заболевания суставов*

могут быть слабо выраженными, что требует тщательного сбора анамнеза и тщательного физикального обследования пациентов с гангренозной пиодермией. Даже незначительные по интенсивности редко возникающие боли и нечастое эпизодическое появление эритемы и отечности в области суставов, могут быть проявлением ассоциированного с гангренозной пиодермией артрита.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра пациентам с гангренозной пиодермией, которым планируется или проводится терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или ингибиторами интерлейкина для выявления противопоказания к ней – активного или латентного туберкулеза [74, 85, 86].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *На фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или ингибиторами интерлейкина возможна реактивация микобактериальной инфекции с развитием туберкулеза легких и других органов, что требует проведения приема (осмотра, консультации) врача-фтизиатра повторного перед началом лечения этими препаратами и периодически (1 раз в 6 месяцев) – во время терапии. Риск активации микобактериальной инфекции выше при применении ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основой терапии пациентов с гангренозной пиодермией является консервативное лечение, для которого используются лекарственные препараты для системной и наружной терапии. Консервативное лечение направлено на регресс поражения кожи, предупреждение развития или устранение осложнений (в первую очередь, вторичного инфицирования или интенсивных болей в области очагов поражения кожи), и при его назначении должно учитываться отсутствие или наличие ассоциированных с гангренозной пиодермией заболеваний, которые могут повлиять на выбор терапии. Кроме того, несмотря на возможность проявления феномена патергии, пациентам с гангренозной пиодермией может потребоваться хирургическое лечение.

Терапия гангренозной пиодермии часто занимает длительное время, может потребовать смены лекарственных препаратов, что делает уместным сразу формировать у пациентов реалистичные ожидания в отношении проводимой терапии. По данным,

полученным в результате анализа течения болезни у 86 пациентов, до выздоровления пациентов с гангренозной пиодермией, получающих терапию, проходит в среднем 12 месяцев [65].

3.1. Консервативное лечение

Пациентам с гангренозной пиодермией назначается как системная, так и наружная терапия. Наружная терапия проводится всем пациентам с гангренозной пиодермией – как с единичными, ограниченными поражениями кожи, так и при распространенных высыпаниях. Для наружной терапии при гангренозной пиодермии могут использоваться кортикостероиды, применяемые в дерматологии, а также препараты для лечения дерматита, кроме кортикостероидов (#такролимус**, #пимекролимус**). Эти лекарственные препараты следует наносить на воспаленный край язвы, но не на ее дно [55]. Однако имеется сообщение о нанесении крема #пимекролимуса** на язву после устранения бактериальной инфекции и ее очищения от гнойного отделяемого [87]. Возможно проведение только наружной терапии пациентам с единичными, ограниченными поражениями кожи, например, при перистомальной гангренозной пиодермии, но при ее недостаточной эффективности или пациентам с распространенным поражением кожи необходима системная терапия.

Основными препаратами для системной терапии пациентов с гангренозной пиодермией являются кортикостероиды системного действия, которые могут назначаться перорально или внутривенно в виде пульс-терапии. Пульс-терапия кортикостероидами системного действия проводится кратковременным курсом, и если эффект ее недостаточен, то может быть продолжена пероральная терапия кортикостероидами системного действия, #циклоспорином**, #дапсоном** или #микофенолата мофетилом**. При неэффективности проводимой монотерапии возможно назначение комбинированной терапии с использованием кортикостероидов системного действия и #метотрексата** или #циклоспорина**. При ее неэффективности могут быть назначены иммунодепрессанты – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или ингибиторы интерлейкина.

Пациентам с гангренозной пиодермией может потребоваться терапия для устранения осложнений заболевания (вторичное инфицирование) и симптоматическая терапия в случае появления у пациента болей в очагах поражения кожи. В случае наличия вторичной инфекции с гнойным отделяемым для лечения пациентов с гангренозной пиодермией могут использоваться антибиотики и противомикробные препараты, применяемые в дерматологии, вместе с которыми могут применяться антисептики и дезинфицирующие средства или прочие антибактериальные препараты. При наличии обильного гнойного отделяемого или при распространенном поражении кожи,

сопровождающемся гнойным отделяемым, требуется назначение антибактериальных препаратов системного действия. При появлении у пациента болей в области очагов поражения кожи назначаются нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

Важным компонентом терапии пациентов с гангренозной пиодермией является адекватный уход за язвенными поражениями кожи, так как их заживление может замедляться бактериальной суперинфекцией, отеком, недостаточностью кровообращения [88, 89]. В связи с этим необходимы регулярные перевязки с обеспечением адекватной компрессии [89].

- **Рекомендуются** для наружной терапии пациентов с гангренозной пиодермией кортикостероиды, применяемые в дерматологии, и препараты для лечения дерматита, кроме кортикостероидов:

  клобетазол 0,05% мазь, крем для наружного применения взрослым пациентам наносить тонким слоем и осторожно втирать, покрывая весь пораженный участок, 1–2 раза в сутки [94]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *В проспективном когортном исследовании, в которое включали взрослых пациентов, отмечено заживление 43,8% язв через 6 месяцев наружной терапии клобетазолом, а медиана времени до заживления язв составила 145 дней, однако у 15% пациентов развился рецидив [94].*

  или

  клобетазол 0,05% мазь, крем для наружного применения пациентам детского возраста наносить тонким слоем и осторожно втирать, покрывая весь пораженный участок, 1–2 раза в сутки [95]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *У ребенка в возрасте 1 года терапия клобетазолом привела к значительному улучшению уже на вторые сутки терапии [95]. Противопоказанием к назначению 0,05% крема и мази клобетазола является детский возраст до 1 года.*

  или

  #такролимус** 0,1% мазь для наружного применения наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки. После улучшения состояния или после заживления эрозивно-язвенных очагов поражения возможен переход на более редкие аппликации мази 1 раз в сутки в течение 2 месяцев и после этого 2 раза в

неделю в течение 6–12 месяцев или на использование 0,03% мази #такролимуса** для наружного применения [96–99]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Показано, что лечение #такролимусом** пяти пациентов с гангренозной пиодермией с поражением не более 5% поверхности кожи и имеющих не более 3 очагов поражения привело к достижению полной ремиссии в среднем через 6 недель от начала лечения [96]. Описан случай парастомальной гангренозной пиодермии, когда у пациентки с язвой диаметром 3 см уменьшение размеров язвенного поражения кожи было отмечено через 2 месяца после начала терапии 0,1% мазью #такролимуса**, после чего были начаты аппликации 0,03% мази #такролимуса** [97].*

или

#пимекролимус** 1% крем для наружного применения взрослым пациентам 2 раза в сутки наносить тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирать до полного впитывания [87]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Описан случай, когда эффект терапии 1% кремом #пимекролимуса** стал заметен через 15 дней от начала лечения (уменьшение эритемы, размеров язвы, болевых ощущений), а полное заживление двух имевшихся у пациента язв произошло через 8 и 12 недель соответственно [87]. Противопоказанием к назначению мази #пимекролимуса** является детский возраст до 3 месяцев.*

- **Рекомендуются** пациентам с гангренозной пиодермией при выраженном обострении заболевания, проявляющимся появлением новых множественных высыпаний, быстрым ростом и изъязвлением имеющихся поражений кожи кортикостероиды системного действия в виде пульс-терапии:

  #метилпреднизолон** 10–20 мг/кг массы тела внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней [100]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  или

дексаметазон 2–5 мг/кг массы тела взрослым пациентам внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней [100]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

или

#дексаметазон 2–5 мг/кг массы тела пациентам детского возраста внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней [100]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

или

#метилпреднизолон** 1 г в 150 мл 5% раствора декстрозы** взрослым пациентам внутривенно в виде инфузий продолжительностью 60–90 минут в течение 1–5 дней [53, 101–103]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Улучшение состояния пациентов в виде уменьшения яркости эритемы, образования гноя, уменьшения боли в области очагов поражения кожи, прекращения появления новых высыпаний может быть отмечено уже через 24 – 48 часов после начала пульс-терапии кортикостероидами системного действия [100]. После ее окончания необходимо продолжить терапию кортикостероидами системного действия перорально.*

- **Рекомендуются** пациентам с гангренозной пиодермией с ограниченными высыпаниями при неэффективности наружной терапии и пациентам с диссеминированным многоочаговым поражением кожи для системной терапии кортикостероиды системного действия:

  #преднизолон** перорально 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки [37, 52, 55, 96, 104–107]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *В группе из 53 пациентов с гангренозной пиодермией, получавших лечение #преднизолоном** в суточной дозе 0,75 мг/кг массы тела, которую при необходимости повышали до 1 мг/кг массы тела в сутки, полное заживление язв через 6 недель терапии было отмечено у 21% пациентов, а через 6 месяцев – у 47% пациентов [105].*

  или

#метилпреднизолон** перорально 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки [53, 55, 108]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *После достижения эффекта в виде рубцевания язв терапию кортикостероидами системного действия необходимо продолжить, постепенно уменьшая суточную дозу используемого лекарственного препарата на протяжении нескольких месяцев. Во время лечения кортикостероидами системного действия возможно развитие нежелательных явлений, что требует контроля безопасности терапии (Приложение А3).*

или

#циклоспорин** 3–5 мг/кг массы тела в сутки взрослым пациентам перорально 2 раза в сутки [105, 109–112]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *В сравнительном исследовании показано, что эффективность #циклоспорина** в лечении пациентов с гангренозной пиодермией сопоставима с эффективностью #преднизолона** [105]. В группе из 59 пациентов с гангренозной пиодермией, получавших лечение #циклоспорином** в суточной дозе 4 мг/кг массы тела, полное заживление язв через 6 недель терапии было отмечено у 15% пациентов, а через 6 месяцев – у 47% пациентов [105]. #Циклоспорин** может иметь преимущество перед #преднизолоном** при выборе терапии для пациентов с гангренозной пиодермией и сопутствующим сахарным диабетом [112].*

*Во время лечения #циклоспорином** возможно развитие нежелательных явлений, что требует контроля безопасности терапии (Приложение А3).*

или

#дапсон** 50–200 мг в сутки взрослым пациентам перорально [55, 113, 114]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Имеются лишь единичные описания случаев, демонстрирующие эффективность #дапсона** при гангренозной пиодермии [113, 114]. В этих случаях до полного заживления язв проходило от 4 недель до 2 месяцев терапии #дапсоном** [113, 114].*

*Во время лечения #дапсоном** возможно развитие нежелательных явлений, что требует контроля безопасности терапии (Приложение А3).*

или

#микофенолата мофетил** взрослым пациентам перорально в начальной дозе 0,5–1 г в сутки, и максимальной дозе – от 0,5 г 4 раза в сутки до 1,5 г 2 раза в сутки [115]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Описаны результаты терапии 7 пациентов с гангренозной пиодермией #микофенолата мофетилом**, согласно которым терапевтический эффект препарата становится заметным через 4–12 недель от начала терапии [115]. Улучшение состояние отмечалось у 6 из 7 пациентов, а полное заживление язв – у 4 пациентов [115].*

- **Рекомендуется** при недостаточной эффективности терапии кортикостероидами системного действия или #циклоспорином** или #дапсоном** комбинированная терапия кортикостероидами системного действия и иммунодепрессантами или кортикостероидами системного действия и #метотрексатом**:

  #преднизолон** 0,8–1 мг/кг массы тела перорально в сочетании с #циклоспорином** 3,5–5 мг/кг массы тела перорально 2 раза в сутки [96]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  или

  #преднизолон** 0,6 мг/кг в сутки перорально в сочетании с #циклоспорином** 3 мг/кг в сутки перорально и #миноциклином 100 мг в сутки мг перорально, взрослым пациентам [116]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  или

  #преднизолон** 40 мг в сутки перорально в сочетании с #метотрексатом** 15 мг 1 раз в неделю перорально, подкожно или внутримышечно взрослым пациентам [117]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуются** в случае недостаточной эффективности терапии кортикостероидами системного действия, #циклоспорином**, #дапсоном**, #микофенолата мофетилом**, #метотрексатом** пациентам с гангренозной пиодермией ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и ингибиторы интерлейкина:

#инфликсимаб** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/кг массы тела взрослым пациентам внутривенно по графику введений: недели 0, 2, 6 и далее – каждые 8 недель [118–122]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *#Инфликсимаб** вводят внутривенно в течение 2 ч. Если инфузионных реакций не происходит, его также можно вводить в течение 1 ч. Во время инфузии и в течение 1 ч после нее необходим мониторинг пациентов на наличие инфузионных реакций. При увеличении интервалов между инфузиями возрастает вероятность образования антител к #инфликсимабу** и снижения эффективности терапии.*

*В рандомизированном исследовании показано, что через 2 недели после первой инфузии #инфликсимаба** уменьшение тяжести состояния и/или размера язв наблюдалось у 46% пациентов с гангренозной пиодермией. К 6-й неделе терапии улучшение было отмечено у 20 из 29 (69%) пациентов, получавших лечение #инфликсимабом**, причем у 6 из 29 (21%) пациентов наступил полный регресс высыпаний [118]. Лечение #инфликсимабом** было неэффективным у 31% пациентов [118].*

*Терапия #инфликсимабом** может сопровождаться развитием нежелательных явлений, в связи с чем до и во время лечения инфликсимабом** следует контролировать безопасность проводимой терапии (Приложение А3).*

#инфликсимаб** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/кг массы тела пациентам детского возраста внутривенно по графику введений: недели 0, 2 и 10 [123, 150]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению #инфликсимаба** является детский возраст до 18 лет (за исключением болезни Крона и неспецифического язвенного колита, при которых #инфликсимаб** противопоказан до 6 лет). В связи с этим #инфликсимаб** может быть назначен пациентам детского возраста с гангренозной пиодермией, если у них также диагностированы болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.*

или

#адалимумаб** раствор для подкожного введения взрослым пациентам подкожно 80 мг или 160 мг в первый день, 80 мг – через 2 недели, далее – по 40 мг 1 раз в 1–2 недели [124–127]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Описаны случаи заживления язвы у пациентов с гангренозной пиодермией через 2 месяца после начала терапии #адалимумабом** [125, 126].*

*Терапия адалимумабом** ассоциируется с развитием нежелательных явлений, в связи с чем до и во время лечения #адалимумабом** следует контролировать безопасность проводимой терапии (Приложение А3).*

или

#этанерцепт** подкожно взрослым пациентам 25–50 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю [128–132]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *В группе из 7 пациентов с гангренозной пиодермией, у которых имелось 11 язв, лечение #этанерцептом** в дозе 25–50 мг 2 раза в неделю привело к разрешению 8 из 11 язвенных поражений в среднем за 12,5 недель, а у остальные 3 язвы значительно уменьшились в размерах [128]. Описаны случаи заживления язв через 8 недель и через 4 месяца после начала терапии #этанерцептом** 25 мг 2 раза в неделю [129, 130]. Лечение #этанерцептом** противопоказано пациентам в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг.*

*Терапия #этанерцептом** ассоциируется с развитием нежелательных явлений, в связи с чем до и во время лечения #этанерцептом** следует контролировать безопасность проводимой терапии (Приложение А3).*

или

#устекинумаб** раствор для подкожного введения взрослым пациентам 45 мг для пациентов с массой тела не более 100 кг или 90 мг для пациентов с массой тела более 100 кг подкожно по графику инъекций – недели 0, 4 и далее каждые 12 недель [14, 133]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Описан случай наступления полной ремиссии у пациента с гангренозной пиодермией через 14 недель после начала лечения #устекинумабом**

*[14]. У другого пациента почти полный регресс высыпаний наблюдался через 22 недели после первой инъекции #устекинумаба** [133].*

*Терапия #устекинумабом** ассоциируется с развитием нежелательных явлений, в связи с чем до и во время лечения #устекинумабом** следует контролировать безопасность проводимой терапии (Приложение А3).*

или

#канакинумаб** раствор для подкожного введения подкожно взрослым пациентам на неделе 0 – в дозе 150 мг, далее на неделе 2 (если терапевтический ответ недостаточен) – в дозе 150 мг, далее на неделе 8 – в дозе 150 мг или 300 мг [12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *В группе из 5 пациентов с гангренозной пиодермией, которым в течение 8 недель были проведены 2 или 3 инъекции #канакинумаба**, при оценке терапевтического эффекта на 16-ой неделе от начала лечения (через 8 недель после последней инъекции) у 3 пациентов наступила полная ремиссия, а еще у одного – улучшение состояния [12].*

*Терапия #канакинумабом** ассоциируется с развитием нежелательных явлений, в связи с чем до и во время лечения #канакинумабом** следует контролировать безопасность проводимой терапии (Приложение А3).*

3.2 Хирургическое лечение

Пациентам с гангренозной пиодермией может потребоваться хирургическое лечение, целью которого может быть удаление некротической ткани или ускорение заживления имеющихся язвенных дефектов кожи с использованием методов трансплантации тканей. Хирургическое лечение при гангренозной пиодермии должно использоваться с осторожностью в связи с возможным проявлением характерного для этого заболевания феномена патергии – возникновением типичных высыпаний на месте травмы. Следовательно, хирургическая травма может служить пусковым фактором для появления очагов поражения гангренозной пиодермии [6, 90, 135, 136]. Любое хирургическое вмешательство должно быть выполнено на фоне иммуносупрессивной терапии и только у тех больных, у которых остановлено прогрессирование заболевания [136]. Иммуносупрессивную терапию следует продолжать до полного заживления язв и донорской зоны, если проводилась аутодермопластика [137].

- **Рекомендуется** хирургическая обработка раны или инфицированной ткани пациентам с наличием некротической ткани для удаления некротических тканей [6, 136]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Необходимо учитывать возможность появления у пациентов в гангренозной пиодермией новых высыпаний на месте травмы, в том числе хирургической.*
- **Рекомендуется** некрэктомия пациентам с наличием некротической ткани для удаления некротической ткани [136, 138]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Описан случай, когда пациенту проводили хирургическую обработку раны с удалением некротических тканей под общим обезболиванием [138]*
- **Рекомендуется** аутодермопластика пациентам с гангренозной пиодермией с язвенными дефектами кожи большой площади для восстановления кожного покрова [139, 140, 151]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *Необходимым условием эффективности аутодермопластики у пациентов с гангренозной пиодермией является местная и/или системная иммуносупрессивная терапия [140].*

3.3 Иное лечение

Для предупреждения вторичного инфицирования очагов поражения гангренозной пиодермии могут использоваться антисептики и дезинфицирующие средства или прочие антибактериальные препараты (гидроксиметилхиноксалиндиоксид), которые могут также назначаться вместе с антибиотиками и противомикробными препаратами, применяемыми в дерматологии, в случае развития вторичного инфицирования очагов поражения, проявляющегося увеличением количества гнойного отделяемого, усилением интенсивности эритемы и отека. В случае вторичного инфицирования очагов поражения гангренозной пиодермии с развитием бактериального поражения тканей (лимфангит, флегмона) или распространенного поражения кожи пациенту назначаются антибактериальные препараты системного действия с учетом чувствительности

микроорганизмов к ним. Если высыпания сопровождаются болью, необходимо назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

- **Рекомендуются** для наружной терапии пациентам с гангренозной пиодермией для предупреждения развития вторичного инфицирования и в случае наличия выраженного гнойного отделяемого с целью устранения вторичной инфекции антисептики и дезинфицирующие средства или прочие антибактериальные препараты:

  водорода пероксид** 3% раствор для местного и наружного применения – поврежденные участки кожи обрабатывают ватным или марлевым тампоном, смоченным раствором препарата (тампоны следует держать пинцетом), возможно струйное орошение раневой поверхности [52]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Нет ограничений по применению водорода пероксида** у детей.*

  или

  водорода пероксид 3% спрей для наружного применения – поврежденные участки кожи орошают нажатием на распылитель в количестве, достаточном для их тщательного увлажнения [52]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Нет ограничений по применению водорода пероксида** у детей.*

  или

  гидроксиметилхиноксалиндиоксид 5 мг/мл (0,5%), 10 мг/мл (1%) раствор для внутриполостного введения, местного и наружного применения взрослым пациентам – для лечения поверхностных инфицированных гнойных ран на рану накладывают салфетки, смоченные 0,5% – 1% раствором препарата. Глубокие раны после обработки рыхло тампонируют тампонами, смоченными 1% раствором препарата, а при наличии дренажной трубки в полость вводят от 20 до 100 мл 0,5% раствора препарата. [141].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  или

  гидроксиметилхиноксалиндиоксид 5% мазь для наружного применения взрослым пациентам тонким слоем накладывают непосредственно на пораженный участок, предварительно очищенный от гнойно-некротических масс, или предварительно

смазывают ею салфетки толщиною 2–3 мм. Процедуры проводят ежедневно или через день [141].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуются** для наружной терапии пациентам с гангренозной пиодермией в случае выраженного гнойного отделяемого с целью устранения вторичной инфекции антибиотики и противомикробные препараты, применяемые в дерматологии:

  мупироцин 2% мазь для наружного применения – небольшое количество мази наносят на пораженную поверхность кожи 2–3 раза в сутки с помощью ватного или марлевого тампона инфицированные очаги поражения кожи 3 раза в сутки в течение 7 дней. Затем на область нанесения мази может быть наложен стерильный бандаж или марлевая повязка [55]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Мупироцин эффективен в отношении грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентные стафилококки [55]. Частота нанесения и длительность лечения зависит от динамики клинической картины. Не следует применять препарат более 10 дней. Нет ограничений по применению у детей.*

  или

  Диоксометилтетрагидропиримидин+Хлорамфеникол 40 мг/г+7,5 мг/г мазь для наружного применения взрослым пациентам – препаратом пропитывают стерильные марлевые салфетки, которыми рыхло заполняют рану. Перевязки производят ежедневно, 1 раз в сутки [141]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *Противопоказанием к назначению препарата является детский возраст до 1 года.*

  или

  сульфадиазин серебра 1% крем для наружного применения взрослым и детям старше 2 лет поврежденную поверхность после очистки раны смазывают слоем крема толщиной 2 мм 2 раза в сутки; большие поврежденные поверхности кожи

закрываются стерильной повязкой, сменяемой 2 раза в сутки, в серьезных случаях – до 4 раз [55, 142].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Перед каждой повторной аппликацией необходимо удалить предыдущие слой препарата струей воды или антисептическим раствором (антисептики и дезинфицирующие средства). Сульфадиазин серебра эффективен в отношении большинства бактерий, включая грамотрицательные бациллы [55]. Противопоказанием для назначения 1% крема сульфадиазина серебра является детский возраст до 2 лет.*

или

сульфатиазол серебра 2% крем для наружного применения взрослым пациентам наносят на дефект кожи после очищения и хирургической обработки с соблюдением условий стерильности и толщиной 2–3 мм 2–3 раза в сутки [143]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Дефект кожи во время лечения должен быть весь покрыт кремом. Если часть дефекта кожи откроется, необходимо дополнительно нанести крем. Наложение окклюзионной повязки – возможно, но не является обязательным. Противопоказанием для назначения сульфатиазола серебра являются недоношенность и детский возраст до 2 месяцев (риск развития «ядерной» желтухи).*

- **Рекомендуются** пациентам с гангренозной пиодермией, сопровождающейся бактериальным поражением тканей и развитием лимфангита или флегмоны, антибактериальные препараты системного действия:

  миноциклин 200–300 мг в сутки перорально взрослым пациентам в течение нескольких недель [55, 144, 145]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  или

  миноциклин 200–300 мг в сутки перорально пациентам детского возраста в течение нескольких недель [55]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием для назначения миноциклина является детский возраст до 8 лет.*

или

Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** взрослым пациентам перорально [141]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и степени тяжести инфекции.*

или

Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** таблетки 400 мг + 80 мг 2 раза в сутки взрослым пациентам перорально [127]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуются** пациентам с гангренозной пиодермией при болях в очагах поражения нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (Приложение А3, таблица 1) [2, 3, 18]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Боли в области язвенных очагов поражения являются часто встречающимся признаком гангренозной пиодермии. В активный период появления и роста очагов поражения в размерах боли могут усиливаться и быть крайне интенсивными, что требует обезболивания. Уменьшение интенсивности боли может быть первым признаком заживления еще до появления признаков реэпителизации язвы [55]*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация пациентов с гангренозной пиодермией не разработана.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика гангренозной пиодермии отсутствует.

- **Рекомендуется** в качестве вторичной профилактики гангренозной пиодермии в целях предотвращения развития новых очагов поражения предупреждение травмирования кожи пациента с гангренозной пиодермией [2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Необходимо предупреждать пациентов с гангренозной пиодермией, что травмирование кожи может привести к появлению новых высыпаний.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с гангренозной пиодермией оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь пациентам с гангренозной пиодермией может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению пациентов с гангренозной пиодермией, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни.

Первичная медико-санитарная помощь включает:

- первичную врачебную медико-санитарную помощь;
- первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается в медицинских организациях врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи, врачи терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) направляют пациентов с гангренозной пиодермией в медицинскую организацию для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями

медицинской организации дерматовенерологического профиля, при отсутствии медицинских показаний для направления в нее.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь больным осуществляется врачами-дерматовенерологами или врачами-хирургами.

При невозможности оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях и наличии медицинских показаний пациент с гангренозной пиодермией направляется в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях.

Специализированная медицинская помощь пациентам с гангренозной пиодермией оказывается врачами-дерматовенерологами или врачами-хирургами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение с использованием специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

При наличии медицинских показаний лечение пациентов с гангренозной пиодермией проводят с привлечением врачей-специалистов по специальностям, предусмотренным Номенклатурой специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации.

При наличии показаний к хирургическому лечению в условиях стационара хирургического профиля, пациенты с гангренозной пиодермией направляются врачом-терапевтом участковым или врачом-педиатром участковым или врачом общей практики (семейным врачом) или врачом-дерматовенерологом на прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию дерматовенерологического профиля:

1) Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:
   - недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, в случае ограниченного поражения кожи;
2) Показания для оказания медицинской помощи стационарно;
   - недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, пациентов с гангренозной пиодермией.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию хирургического профиля:

1) Показания для оказания медицинской помощи стационарно;
   - Не заживающие язвенные дефекты кожи большой площади – для проведения аутодермопластики.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

Частичный или полный регресс высыпаний.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Важными факторами, которые могут повысить эффективность проводимой терапии, могут быть отказ пациента от курения, контроль уровня глюкозы в крови при сахарном диабете, оптимизация питания и сведение к минимуму отеков (если они имеются, например, при венозной недостаточности) [3, 55]. Имеются данные об увеличении частоты развития раневой инфекции и снижении темпов заживления послеоперационных ран у курильщиков табака [147].

В случае ассоциированного злокачественного новообразования у пациента с гангренозной пиодермией терапия иммунодепрессантами нежелательна. При этом следует учитывать, что ассоциированное с гангренозной пиодермии злокачественное новообразование может проявиться позже, чем гангренозная пиодермия, поэтому терапию иммунодепрессантами, особенно ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и ингибиторами интерлейкина, следует проводить осторожно, учитывая все риски [14, 18].

Заболевание часто имеет хроническое рецидивирующее, непредсказуемое течение, и поэтому решение о продолжительности лечения и времени его прекращения может быть трудным. У пациентов, у которых быстро наступил терапевтический эффект и полностью регрессировали высыпания, часто возникают рецидивы [148]. Считается, что для предотвращения рецидивов и обострений после прекращения терапии важнейшее значение имеет тщательное лечение хронических заболеваний, ассоциированных с гангренозной пиодермией [19].

К факторам, которые связаны с неблагоприятным прогнозом при гангренозной пиодермии, относятся тяжесть заболевания, пожилой возраст при установлении диагноза, язвенный и буллезный варианты, невосприимчивость к лечению ассоциированного заболевания, вторичная инфекция и сепсис [149].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
2.	Проведена терапия антисептиками и дезинфицирующими средствами или прочими антибактериальными препаратами и/или антибиотиками и противомикробными препаратами, применяемыми в дерматологии	Да/нет
3.	Проведена терапия кортикостероидами системного действия и/или #циклоспорином** и/или #дапсоном** и/или #микофенолата мофетилом** и/или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или ингибиторами интерлейкина и/или кортикостероидами, применяемыми в дерматологии, и/или препаратами для лечения дерматита, кроме кортикостероидов	Да/нет
4.	Проведена терапия нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами пациентам с гангренозной пиодермии, предъявляющим жалобы на боли в области очагов поражения	Да/нет

Список литературы

1. Braswell S.F., Kostopoulos T.C., Ortega-Loayza A.G. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. J Am Acad Dermatol. 2015; 73 (4): 691–698.
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2017; 18 (3): 355–372.
3. Fletcher J., Alhusayen R., Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. F1000Research 2019, 8 (F1000 Faculty Rev): 2092.
4. Mittal S., Milner B.J., Vickers M.A. Pyoderma gangrenosum as a cause of splenomegaly and association with a T-cell clone. Clin Lab Haematol. 2005; 27 (6): 402–404.
5. Brooklyn T.N., Williams A.M., Dunnill M.G., Probert C.S. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum: evidence for clonal expansions and trafficking. Br J Dermatol. 2007; 157 (5): 960–966.
6. Patel F., Fitzmaurice S., Duong C. et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. Acta Derm Venerol. 2015; 95 (5): 525–531.
7. Tanaka N., Fujioka A., Tajima S. et al. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermal neutrophilic infiltration: interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. Br J Dermatol. 2000; 143 (4): 728–732.
8. Marzano A.V., Cugno M., Trevisan V. et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. Clin Exp Immunol. 2010; 162 (1): 100–107.
9. McKenzie F., Cash D., Gupta A. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum. J Dermatolog Treat. 2019; 30 (3): 264–276.
10. Marzano A.V., Fanoni D., Antiga E. et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. Clin Exp Immunol. 2014; 178 (1): 48–56.
11. Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I. et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). Br J Dermatol. 2017; 176 (6): 1588–1598.
12. Kolios A.G., Maul J.T., Meier B. et al.: Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2015; 173 (5): 1216–1223.
13. Wang E.A., Steel A., Luxardi G. et al. Classic ulcerative pyoderma gangrenosum is a T cell-mediated disease targeting follicular adnexal structures: a hypothesis based on molecular and clinicopathologic studies. Front Immunol. 2018; 8: 1980.

14. Guenova E., Teske A., Fehrenbacher B. et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. Arch Dermatol. 2011; 147 (10): 1203–1205.
15. Caproni M., Antiga E., Volpi W. et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2015; 173 (1): 275–278.
16. Ortega-Loayza A.G., Nugent W.H., Lucero O.M. et al. Dysregulation of inflammatory gene expression in lesional and nonlesional skin of patients with pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2018; 178 (1): e35–e36.
17. Alves de Medeiros A.K., Speeckaert R., Desmet E. et al. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. PLoS One. 2016; 11 (10): e0164080.
18. Gameiro A., Pereira N., Cardoso J.C., Gonçalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 285–293.
19. Alavi A., Sajic D., Cerci F.B. et al. Neutrophilic dermatoses: an update. Am J Clin Dermatol. 2014; 15 (5): 413–423.
20. DeFilippis E.M., Feldman S.R., Huang W.W. The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: A systematic review. Br J Dermatol. 2015; 172 (6): 1487–1497.
21. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy. J Clin Rheumatol. 2012; 18 (8): 413–415.
22. Duchatelet S., Miskinyte S., Join-Lambert O. et al. First nicastrin mutation in PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome. Br J Dermatol. 2015; 173 (2): 610–612.
23. Khandpur S., Mehta S., Reddy B.S. Pyoderma gangrenosum in two siblings: a familial predisposition. Pediatr Dermatol. 2001; 18 (4): 308–312.
24. Boussofara L., Gammoudi R., Ghariani N. Familial pyoderma gangrenosum in association with common variable immunodeficiency. Br J Dermatol. 2013; 169 (4): 944–946.
25. al-Rimawi H.S., Abuekteish F.M., Daoud A.S. et al. Familial pyoderma gangrenosum presenting in infancy. Eur J Pediatr. 1996; 155 (9): 759–762.
26. Shands J.W. Jr, Flowers F.P., Hill H.M. et al. Pyoderma gangrenosum in a kindred. Precipitation by surgery or mild physical trauma. J Am Acad Dermatol. 1987; 16 (5 Pt 1): 931–934.
27. Maggio M.C., Ceccherini I., Grossi A. et al.: PAPA and FMF in two siblings: Possible amplification of clinical presentation? A case report. Ital J Pediatr. 2019; 45 (1): 111.
28. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 19.

29. Ruocco E., Sangiuliano S., Gravina A.G. et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 (9): 1008–1017.
30. Langan S.M., Groves R.W., Card T.R. et al. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. J Invest Dermatol. 2012. 132 (9): 2166–2170.
31. Ashchyan H.J., Butler D.C., Nelson C.A. et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. JAMA Dermatol. 2018; 154 (4): 409–413.
32. Xu A., Balgobind A., Strunk A. et al. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis. J Am Acad Dermatol. 2020; 83 (2): 425–429.
33. Pereira N., Brites M.M., Gonçalo M. et al. Pyoderma gangrenosum – a review of 24 cases observed over 10 years. Int J Dermatol. 2013; 52 (8): 938–945.
34. Dasanu C.A., Bockorny B., Alexandrescu D.T. Pyoderma gangrenosum due to lenalidomide use for multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract. 2015; 21 (6): 471–473.
35. Duchnowska R., Ziajka E., Góralska A., Grala B. Recurrent pyoderma gangrenosum precipitated by breast cancer: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2014; 8: 226.
36. Binus A.M., Qureshi A.A., Li V.W., Winterfield L.S. et al. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. Br J Dermatol. 2011; 165 (6): 1244–1250.
37. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: classification and management. J Am Acad Dermatol. 1996; 34 (3): 395-409; quiz 410-412.
38. Tüzün Y, Maraşoğlu O. Pyoderma Gangrenosum. J Turk Acad Dermatol. 2007; 1 (3): 71301r.
39. Feliciani C., De Simone C., Amerio P. Dermatological signs during inflammatory bowel diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009; 13 Suppl 1: 15–21.
40. Vidal D., Puig L., Gilaberte M. et al. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. J Dermatolog Treat. 2004; 15 (3): 146-152.
41. Su W.P., Davis M.D., Weenig R.H. et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol. 2004; 43 (11): 790–800.
42. Landis E.T., Taheri A., Jorizzo J.L. Gulliver's sign: a recognizable transition from inflammatory to healing stages of pyoderma gangrenosum. J Dermatolog Treat. 2015; 26 (2): 171–172.

43. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. Br J Dermatol. 1997; 137 (6): 1000–1005.
44. Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P. et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. Q J Med. 1985 May; 55 (217): 173–186.
45. Powell F.C., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum in childhood. Arch Dermatol. 1984; 120 (6): 757–761.
46. Chia M.W., Teo L., Tay Y.K., Poh W.T. Pustular pyoderma gangrenosum: an uncommon variant which is easily misdiagnosed. Dermatol Online J. 2008; 14: 21.
47. O'Loughlin S., Perry H.O. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. Arch Dermatol. 1978; 114 (7): 1061–1064.
48. Omiya W., Ujiie H., Akiyama M. et al. Coexistence of pustular and vegetative pyoderma gangrenosum in a patient with myelodysplastic syndrome. Eur J Dermatol. 2012; 22 (5): 711–712.
49. Speeckaert R., De Smet L., De Schepper S. et al. Pyoderma gangrenosum with granuloma formation: not always a benign disorder. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30 (1): 188–189.
50. Xia F.D., Liu K., Lockwood S. et al. Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum-A retrospective analysis. J Am Acad Dermatol. 2018; 78 (2): 310–314.
51. Hughes A.P., Jackson J.M., Callen J.P. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA. 2000; 284 (12): 1546–1548.
52. Wu X.R., Shen B. Diagnosis and management of parastomal pyoderma gangrenosum. Gastroenterol Rep (Oxf). 2013; 1 (1): 1–8.
53. Reichrath J., Bens G., Bonowitz A., Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. J Am Acad Dermatol. 2005; 53 (2): 273–283.
54. Gade M., Studstrup F., Andersen A.K. et al. Pulmonary manifestations of pyoderma gangrenosum: 2 cases and a review of the literature. Respir Med. 2015; 109 (4): 443–450.
55. Ahronowitz I., Harp J., Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. Am J Clin Dermatol. 2012; 13 (3): 191–211.
56. Krüger S., Piroth W., Amo Takyi B. et al. Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in association with pyoderma gangrenosum. Chest. 2001; 119: 977–978.
57. Miserocchi E., Modorati G., Foster C.S., Brancato R. Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum. Opthalmology. 2002; 109: 1941–1943.

58. Vignon-Pennamen M.D. The extracutaneous involvement in the neutrophillic dermatoses. Clin Dermatol. 2000; 18: 339–347.
59. Marie I., Levesque H., Joly P. et al. Neutrophilic myositis as an extracutaneous manifestation of neutrophilic dermatosis. J Am Acad Dermatol. 2001; 44 (1): 137–139.
60. Be M., Cha H.J., Park C. et al. Multiple cavitary nodules with pyoderma gangrenosum in patients with rheumatoid arthritis. Ann Transl Med. 2016; 4: 39.
61. Nguyen K.H., Miller J.J., Helm K.F. Case reports and a review of the literature on ulcers mimicking pyoderma gangrenosum. Int J Dermatol. 2003; 42 (2): 84–94.
62. Alonso-León T., Hernández-Ramírez H.H., Fonte-Avalos V. et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum. Int Wound J. 2020; 17 (6): 1774–1782.
63. Su W.P., Schroeter A.L., Perry H.O. et al. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. J Cutan Pathol. 1986; 13 (5): 323–330.
64. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol. 2018; 154 (4): 461–466.
65. Bennett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. et al. Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. Medicine (Baltimore). 2000; 79 (1): 37–46.
66. Weenig R.H., Davis M.D., Dahl P.R. et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. N Engl J Med. 2002; 347 (18): 1412–1418.
67. Goodarzi H., Sivamani R.K., Garcia M.S. et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum. Adv Wound Care. 2012; 1 (5): 194–199.
68. Wolverton S.E. Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. J Am Acad Dermatol. 1992; 26: 661–679.
69. Molinelli E., Paolinelli M., Campanati A. et al. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15 (5): 367–379.
70. Ryan C., Amor K.T., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (6): 949–972.
71. Zhu Y.I., Stiller M.J. Dapsone and sulphones in dermatology: Overview and update. J Am Acad Dermatol. 2001; 45 (3): 420–434.
72. Bessissow T., Renard M., Hoffman I. et al. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36 (4): 312–323.

73. Kellen R., Silverberg N.B., Lebwohl M. Pediatric Health Med Ther. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. 2016; 7: 109–120.
74. Summary of product characteristics. Электронный ресурс. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf Дата доступа: 21-ЯНВ-2021
75. Conway R., Low C., Coughlan R.J. et al. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. Semin Arthritis Rheum. 2015; 45 (2): 156–162.
76. Rossi R.E., Parisi I., Despott E.J. et al. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: literature review, recommendations for management. World J Gastroenterol. 2014; 20 (46): 17352–17359.
77. Kok B., Lester E.L., Lee W.M. et al. Acute liver failure from tumor necrosis factor-α antagonists: Report of four cases and literature review. Dig Dis Sci. 2018; 63 (6): 1654–1666.
78. Shah P., Sundaram V., Björnsson E. Biologic and checkpoint inhibitor-induced liver injury: A systematic literature review. Hepatol Commun. 2020; 4 (2): 172–184.
79. French J.B., Bonacini M., Ghabril M. et al. Hepatotoxicity associated with the use of anti-TNF-α agents. Drug Saf. 2016; 39 (3): 199–208.
80. Ghabril M., Bonkovsky H.L., Kum C. et al. Liver injury from tumor necrosis factor-α antagonists: Analysis of thirty-four cases. Clin Gastoenterol Hepatol. 2013; 11 (5): 558–564.e3.
81. Björnsson E.S., Gunnarsson B.I., Gröndal G. et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastoenterol Hepatol. 2015; 13 (3): 602–608.
82. Pérez-Sola M.J., Torre-Cisneros J., Pérez-Zafrilla B. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. Med Clin (Barc). 2011; 137 (12): 533–540.
83. Burmester G.R., Gordon K.B., Rosenbaum J.T. et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: An updated analysis. Adv Ther. 2020; 37 (1): 364–380.
84. Powell F.C., Schroeter A.L., Perry H.O. et al. Direct immunofluorescence in pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 1983; 108: 287–293.
85. Godfrey M.S., Friedman L.N. Tuberculosis and biologic therapies: Anti-tumor necrosis factor-α and beyond. Clin Chest Med. 2019; 40 (4): 721–739.
86. Lalvani A., Millington K.A. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmun Rev. 2008; 8 (2): 147–152.

87. Bellini V., Simonetti S., Lisi P. Successful treatment of severe pyoderma gangrenosum with pimecrolimus cream 1%. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22 (1): 113–115.
88. Dillingham C.S., Jorizzo J. Managing ulcers associated with pyoderma gangrenosum with a urinary bladder matrix and negative-pressure wound therapy. Adv Skin Wound Care. 2019; 32 (2): 70–76.
89. Goldust M., Hagstrom E.L., Rathod D., Ortega-Loayza A.G. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020; 13 (2): 157–161.
90. Slocum A.M. A surgeon's nightmare: pyoderma gangrenosum with pathergy effect mimicking necrotising fasciitis. BMJ Case Rep. 2017; 2017: bcr2017222145.
91. Sakai H., Otsubo S., Iizuka H. Peristomal pyoderma gangrenosum associated with rectal adenocarcinoma. J Dermatol. 2006; 33 (1): 68–70.
92. Miyata T., Yashiro M., Hayashi M. et al. Bullous pyoderma gangrenosum of the bilateral dorsal hands. J Dermatol. 2012; 39 (12): 1006–1009.
93. Castillo R.F., Cañadas-De la Fuente G.A., Husein-Elahmed H., Cantero-Hinojosa J. Pyoderma gangrenosum developing over an arteriovenous fistula scar. Intern Med J. 2011; 41 (5): 436–437.
94. Thomas K.S., Ormerod A.D., Craig F.E. et al. Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2016; 75 (5): 940–949.
95. Abdelrahman W., Walsh M.Y., Hoey S.E., O'Kane D. Pyoderma gangrenosum: A rare cause of cutaneous ulceration and one easily misdiagnosed. Case Rep Pediatr. 2016; 2016: 5971706.
96. Marzano A.V., Trevisan V., Lazzari R., Crosti C. Pyoderma gangrenosum: study of 21 patients and proposal of a ‘clinicotherapeutic’ classification. J Dermatolog Treat. 2011; 22 (5): 254–260.
97. Altieri M., Vaziri K., Orkin B.A. Topical tacrolimus for parastomal pyoderma gangrenosum: a report of two cases. Ostomy Wound Manage. 2010; 56 (9): 56–59.
98. Chiba T., Isomura I., Suzuki A., Morita A. Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. J Dermatol. 2005; 32 (3): 199–203.
99. Petering H., Kiehl P.,· Breuer C. et al. Pyoderma gangraenosum: Erfolgreiche topische Therapie mit Tacrolimus (FK506). Hautarzt. 2001; 52 (1): 47–50.
100. Gettler S.L., Rothe M.J., Grin C., Grant-Kels J.M. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (9): 597–608.

101.Johnson R.B., Lazarus G.S. Pulse therapy: therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol 1982; 118: 76–84.

102.Prystowsky J.H., Kahn S.N., Lazarus G.S. Present status of pyoderma gangrenosum: review of 21 cases. Arch Dermatol. 1989; 125 (1): 57–64.

103.Yamauchi T., Ishida K., Iwashima Y. et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum that developed in a patient with myelodysplastic syndrome. J Infect Chemother. 2003; 9 (3): 268–271.

104.Ogata K., Takamori H., Ikuta Y. et al. Pyoderma gangrenosum in an abdominal surgical site: a case report. Surg Case Rep. 2015; 1 (1): 122.

105.Ormerod A.D., Thomas K.S., Craig F.E. et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. BMJ. 2015; 350: h2958.

106.Jain A.G., Sharbatji M., Afzal A. et al. Pyoderma gangrenosum in the absence of any underlying predisposing condition: A diagnostic dilemma. Cureus. 2019; 11 (3): e4213.

107.Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Чернядьев С.А. и др. Гангренозная пиодермия – междисциплинарная проблема. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020;179 (3): 95–99.

108.Hasselmann D.O., Bens G., Tilgen W., Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5 (7): 560–564.

109.Soria C., Allegue F., Martin M., Ledo A. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin A. Clin Exp Dermatol. 1991;16 (5): 392–394.

110.Matis W.L., Ellis C.N., Griffiths C.E., Lazarus G.S. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. Arch Dermatol. 1992; 128 (8): 1060–1064.

111.Busick T.L., Bennett D.D., Cohen J.B. Pyoderma gangrenosum responding to ciclosporin without adverse effects in a patient with lymphomatoid papulosis. Clin Exp Dermatol. 2010; 35 (8): 918–919.

112.Anwar S., Holfeld K., Prasad B. Peritoneal dialysis exit site pyoderma gangrenosum: A case report. Case Rep Nephrol Dial. 2018; 8 (3): 239–245.

113.Brown R.E., Lay L., Graham D. Bilateral pyoderma gangrenosum of the hand: treatment with dapsone. J Hand Surg Br. 1993; 18 (1): 119–121.

114.Fukuhara K., Urano Y., Kimura S. et al. Pyoderma gangrenosum with rheumatoid arthritis and pulmonary aseptic abscess responding to treatment with dapsone. Br J Dermatol. 1998 ; 139 (3): 556–558.

115.Eaton P.A., Callen J.P. Mycophenolate mofetil as therapy for pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol. 2009; 145 (7): 781–785.

116.Roche L., Gulman C., O'Kane M. A case of genital pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporine without relapse of established follicular lymphoma. JAAD Case Rep. 2018; 4 (5): 474–476.

117.Ndahi A.A., Tahir C., Nggada H.A. Photoletter to the editor: Scarring alopecia resulting from pyoderma gangrenosum of the scalp. J Dermatol Case Rep. 2012; 6 (1): 34–35.

118.Brooklyn T.N., Dunnill M.G., Shetty A. et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut. 2006; 55 (4): 505–509.

119.Ferkolj I., Hocevar A., Golouh R., Dolenc Voljc M. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2006; 15 (4): 173–177.

120.Marzano A.V., Tourlaki A., Alessi E., Caputo R. Widespread idiopathic pyoderma gangrenosum evolved from ulcerative to vegetative type: a 10-year history with a recent response to infliximab. Clin Exp Dermatol. 2008; 33 (2): 156–159.

121.Zampeli V.A., Lippert U., Nikolakis G. et al. Disseminated refractory pyoderma gangraenosum during an ulcerative colitis flare. Treatment with infliximab. J Dermatol Case Rep. 2015; 9: 62–66.

122.Cocco A., Angelucci E., Viscido A., Caprilli R. Successful treatment with infliximab of refractory pyoderma gangrenosum in 2 patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2017; 13 (10):1317–1319.

123.Stichweh D.S., Punaro M., Pascual V. Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome. Pediatr Dermatol. 2005; 22 (3): 262–265.

124.Heffernan M.P., Anadkat M.J., Smith D.I. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol. 2007; 143 (3): 306–308.

125.Zold E., Nagy A., Devenyi K. et al. Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: two birds with one stone. World J Gastroenterol. 2009; 15 (18): 2293–2295.

126.Sagami S., Ueno Y., Tanaka S. et al. Successful use of adalimumab for treating pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis under corticosteroid-tapering conditions. Intern Med. 2015; 54 (17): 2167–2172.

127.Kleinfelder R.E., Hin N., Cubelli S. et al. Multiple facial lesions of recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab. J Clin Aesthet Dermatol. 2019; 12 (5): 28–32.

128.Charles C.A., Leon A., Banta M.R. et al. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. Int J Dermatol 2007; 46 (10): 1095–1099.

129.Pastor N., Betlloch I., Pascual J.C. et al. Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). Clin Exp Dermatol. 2006; 31 (1): 152–153.

130.Roy D.B., Conte E.T., Cohen D.J. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. J Am Acad Dermatol. 2006; 54 (3 Suppl 2): S128–134.

131.Rogge F.J., Pacifico M., Kang N. Treatment of pyoderma gangrenosum with the anti-TNF-alpha drug — Etanercept. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008; 61 (4): 431–433.

132.Kim F.S., Pandya A.G. The use of etanercept in the treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. Clin Exp Dermatol. 2012; 37 (4): 442–443.

133.Goldminz A.M., Botto N.C., Gottlieb A.B. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (5): e237–238.

134.Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. Am J Clin Dermatol. 2011; 12 (2): 113–125.

135.Horner B., El-Muttardi N., Mercer D. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral breast reduction. Br J Plast Surg. 2004; 57 (7): 679–681.

136.Седов В.М., Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А. и др. «Гангренозная пиодермия» как хирургическая проблема. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2010; 169 (3): 111–116.

137.Powell F.C., O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum. Dermatol Clin. 2002; 20 (2): 347–355.

138.Барышников Е.Н., Нейман К.П. Гангренозная пиодермия при болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 92–94.

139.Габитов С.З. Клинический случай гангренозной пиодермии. Практическая медицина. 2011; 3–1 (50): 47–50.

140.Андреев Д.Ю. Аутодермопластика расщепленными лоскутами в лечении гангренозной пиодермии. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2011; 170 (1): 72–75.

141.Кашников В.Н., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. и др. Тяжелая генерализованная форма гангренозной пиодермии у больной язвенным колитом (клиническое наблюдение). Колопроктология. 2011; 35 (1): 37–40.

142.Патрушев А.В., Самцов А.В., Барбинов В.В. и др. Гангренозная пиодермия: трудности в диагностике и терапии. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (1): 25–29.

143.Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П. и др. Новые подходы в лечении язвенных дефектов кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 1: 26–31.

144.Lynch W.S., Bergfeld W.F. Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. Cutis. 1978; 21 (4): 535–538**.**

145.Davies M.G., Piper S. Pyoderma gangrenosum: successful treatment with minocycline. Clin Exp Dermatol. 1981; 6 (2): 219–223.

146.Kandula P., Shah K.M., Wolverton J.E. et al. Pyoderma gangrenosum: a presenting sign of myelodysplastic syndrome in undiagnosed Fanconi anemia. Dermatol Online J. 2019 Jan 15; 25 (1): 13030/qt9xj8b544.

147.Kean J. The effects of smoking on the wound healing process. J Wound Care. 2010; 19 (1): 5–8.

148.Nguyen T.V., Cowen E.W., Leslie K.S. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. J Am Acad Dermatol. 2013; 68 (5): 834–853.

149.Ye M.J., Ye J.M. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. Dermatol Res Pract. 2014; 2014: 461467.

150.Batres L.A., Mamula P., Baldassano R.N. Resolution of severe peristomal pyoderma gangrenosum with infliximab in a child with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34 (5): 558–560.

151.Keskin M., Tosun Z., Ucar C., Savaci N. Pyoderma gangrenosum in a battered child. Ann Plast Surg. 2006; 57 (2): 228–230.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, директор ФГБУ ГНЦДК Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
2. Олисова Ольга Юрьевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
3. Грабовская Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
4. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
5. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
6. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-дерматовенерологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе

основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 N 924н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "дерматовенерология".
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 N 922н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "хирургия".

Таблица 1. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, которые могут применяться для уменьшения интенсивности болей при гангренозной пиодермии.

Лекарственное средство	Дозировка	Возрастные ограничения
Индометацин (пациентам с гангренозной пиодермией в сочетании с ревматоидным или псориатическим артритом)	Таблетки: перорально в начальной дозе по 25 мг 2–3 раза в сутки, при недостаточном терапевтическом действии дозу увеличивают до 50 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. При продолжительном лечении суточная доза не должна превышать 75 мг.	Противопоказанием к терапии индометацином в форме таблеток является детский возраст до 14 лет.
Диклофенак** (пациентам с гангренозной пиодермией в сочетании с ревматоидным или псориатическим артритом)	Таблетки: перорально по 25–50 мг 2–3 раза в сутки или по 100 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 150 мг. Раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл: вводить глубоко внутримышечно 75 мг (содержимое 1 ампулы) 1 раз в сутки. Суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг вводят в прямую кишку после опорожнения кишечника. Взрослым начальная доза составляет 100–150 мг в сутки, для длительной терапии обычнор бывает достаточно 100 мг в сутки. Суточную дозу следует разделить на несколько приемов.	Диклофенак** в форме раствора для внутримышечного введения и таблеток с пролонгированным высвобождением противопоказан детям в возрасте до 18 лет. Противопоказанием для назначения таблеток, покрытых кишечнорастворимой пленочной оболочкой является детский возраст до 6 лет.

	Детям и подросткам до 18 лет суппозитории ректальные диклофенак применяют из расчета 0,5–2 мг/кг массы тела в сутки, разделяя суточную дозу на 2–3 разовые дозы.	Не следует применять суппозитории ректальные в дозе 50 мг у детей в возрасте до 14 лет, суппозитории ректальные в дозе 100 мг – у детей в возрасте до 18 лет
Кеторолак**	таблетки по 10 мг перорально пациентам в возрасте 17–64 лет – разовая доза 20 мг перорально, при повторном приеме принимать по 10 мг до 4 раз в сутки по необходимости, но не более 40 мг/сутки; пациенты в возрасте 65 лет и старше или с нарушением функции почек и/или весом < 50 кг: разовая доза 10 мг перорально однократно, при повторном приеме принимать по 10 мг до 4 раз в сутки по необходимости, но не более 40 мг/сутки. Продолжительность курса терапии кеторолаком** не должна превышать 5 дней. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл: внутримышечно пациентам до 65 лет вводят 10–30 мг, затем по 10–30 мг каждые 4–6 часов, пациентам старше 65 лет или с нарушенной функцией почек – по 10 – 15 мг каждые 4–6 часов, внутривенно струйно пациентам в возрасте до 65 лет вводят 10–30 мг, затем по 10–30 мг каждые 6 часов, пациентам старше 65 лет или с нарушенной функцией почек – по 10–15 мг каждые 6 часов	Противопоказанием к терапии таблетками и раствором для внутривенного и внутримышечного введения кеторолак** является детский возраст до 16 лет.
Ацеклофенак	Перорально: по 1 таблетке 100 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или по 1 таблетке 200 мг 1 раз в сутки проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.	Противопоказанием для терапии таблетками ацеклофенак является детский возраст до 18 лет.
Лорноксикам	перорально по 1 таблетке 8 мг 2 раза в сутки.	Терапия таблетками лорноксикам противопоказана пациентам в возрасте до 18 лет.
Мелоксикам (пациентам с гангренозной	Таблетки: перорально в разовой дозе 7,5–15 мг 1 раз в сутки.	Противопоказанием к назначению таблеток мелоксикам является

пиодермией в сочетании с ревматоидным артритом)	Раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл: внутримышечно 1 раз в сутки. Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых 2–3 дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Суммарная суточная доза препарата мелоксикам, применяемого в виде разных лекарственных форм, не должна превышать 15 мг.	детский возраст до 12 лет. Противопоказанием к назначению раствора для внутримышечного введения мелоксикам является детский возраст до 18 лет.
Ибупрофен**	Таблетки: перорально взрослым и детям старше 12 лет по 200 мг 3–4 раза в сутки, для достижения более быстрого терапевтического эффекта у взрослых разовая доза может быть увеличена до 400 мг 3 раза в сутки. Детям от 6 до 12 лет (с массой тела более 20 кг) по 200 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1200 мг, для детей 6–18 лет – 800 мг. Суспензия для приема внутрь для детей 100 мг/5 мл	Противопоказанием для назначения препарата ибупрофен** в дозе 200 мг является детский возраст до 6 лет, для препарата ибупрофен** в дозе 400 мг – детский возраст до 12 лет. Суспензия для приема внутрь для детей противопоказана при массе тела до 5 кг.
Нимесулид	Таблетки: перорально взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) по 100 мг 2 раза в сутки после еды с достаточным количеством воды. Максимальная длительность курса лечения нимесулидом — 15 дней. После 2 недель лечения нимесулидом необходим контроль показателей функций печени (определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови)	Противопоказанием для назначения таблеток нимесулида является детский возраст до 12 лет.
Целекоксиб	Капсулы: для лечения болевого синдрома начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни следует принимать по 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. Максимальная суточная доза – 400 мг.	Противопоказанием для назначения целекоксиба является детский возраст до 18 лет.
Эторикоксиб (пациентам с гангренозной пиодермией в	Таблетки: перорально 60–120 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 120 мг. Продолжительность	Эторикоксиб противопоказан детям и подросткам до 16 лет.

сочетании с ревматоидным артритом)	использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.	

При подготовке данных клинических рекомендаций были использованы инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и данные научной литературы, согласно которым был определен порядок контроля безопасности терапии пациентов с гангренозной пиодермией.

На фоне терапии кортикостероидами системного действия #преднизолоном** и #метилпреднизолоном** возможно развитие побочных эффектов – лейкоцитоза, лимфопении и эозинопении, нарушения толерантности к глюкозе, развития стероидного сахарного диабета, нарушений электролитного обмена, для контроля которых до начала и во время лечения необходимо проводить общий (клинический) анализ крови и анализ крови биохимический общетерапевтический.

Перед назначением #циклоспорина** и во время лечения #циклоспорином** следует контролировать состояния пациентов для выявления противопоказаний к назначению препарата и в связи с возможным развитием нежелательных явлений во время лечения – активации инфекций, повышения артериального давления, нефротоксического действия с повышением уровня креатинина в плазме крови, изменения уровня электролитов в крови, повышения уровня липидов и мочевой кислоты в крови, повышения активности «печеночных» трансаминаз. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина плазмы – повышение может свидетельствовать о нефротоксическом действии и потребовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина более чем на 30% от исходного, и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 недель не приводит к снижению уровня креатинина, #циклоспорин** отменяют. Необходим мониторинг артериального давления, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидного профиля.

Терапия #дапсоном** может сопровождаться развитием нежелательных явлений, в число которых входят гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, эозинофилия, агранулоцитоз, альбуминурия без протеинурии, нефротический синдром, в связи с чем необходимо регулярно проводить динамический контроль за состоянием крови (общий (клинический) анализ крови в начале терапии еженедельно, а через несколько месяцев – ежемесячно). В случае значительного снижения уровня лейкоцитов, тромбоцитов или гемопоэза лечение #дапсоном** следует прервать [68, 69, 71]. Перед началом терапии #дапсоном** также следует выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический для контроля функции печени по показателям активности аспартатаминотрасферазы и

аланинаминотрансферазы в крови и общий (клинический) анализ мочи [71]. Анализ крови биохимический общетерапевтический в последующем следует проводить 1 раз в 3 месяца, в случае 4-хкратного превышения верхней границы нормального значения активности аспартатаминотрасферазы и аланинаминотрансферазы в крови терапию #дапсоном** следует прекратить.

Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) (#инфликсимаб**, #адалимумаб**, #этанерцепт**) ассоциируется с развитием нежелательных явлений, среди которых имеются требующие лабораторного контроля: инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), лейкопения или лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышенный уровень липидов, гипокалиемия, повышенный уровень мочевой кислоты, отклонение уровня натрия в крови от нормы, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, повышенный уровень печеночных ферментов, повышенный билирубин, нарушение коагуляции и геморрагические нарушения. Возможна активация хронических инфекций, в том числе туберкулеза и вирусных гепатитов [72, 76–83, 85, 86]. В связи с этим следует тщательно наблюдать пациентов на предмет появления инфекций, в том числе туберкулеза, до начала лечения, во время лечения и после окончания лечения #адалимумабом**, в том числе в течение 4 месяцев после последней инъекции препарата. Необходимо выполнение соответствующих скрининговых тестов (очаговой пробы с туберкулином и прицельной рентгенографии органов грудной клетки) у всех пациентов (возможно применение местных рекомендаций). Может потребоваться проведение приема (осмотра, консультации) врача-фтизиатра. В связи с этим перед началом терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) необходимо проведение следующих исследований:

1. Общий (клинический) анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический, включая исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтрансферазы и щелочной фосфатазы
3. Общий (клинический) анализ мочи.
4. Прицельная рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, очаговая проба с туберкулином, прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра для исключения туберкулезной инфекции.
5. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови

6. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови.
7. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.
8. Определение антигена вируса гепатита C (Hepatitis C virus) в крови.
9. Тест на беременность (например, исследование мочи на хорионический гонадотропин).

Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) не должна проводиться во время беременности. В связи с этим перед началом терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) женщинам детородного возраста необходимо получить отрицательный результат теста на беременность. При проведении терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и, по меньшей мере, 6 месяцев после ее окончания женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В процессе терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) проводится мониторинг нежелательных явлений и контроль лабораторных показателей:

1. Клиническая оценка состояния пациента – каждые 3–6 месяцев.
2. Прием (осмотр, консультация) врача-невролога каждые 3–6 месяцев для выявления проявлений неврологических, в том числе демиелинизирующих, заболеваний.
3. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога каждые 3–6 месяцев для выявления признаков сердечно-сосудистой недостаточности.
4. Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра 2 раза в год для исключения развития туберкулеза.
5. Общий (клинический) анализ крови 1 раз в 3–6 месяцев (для #инфликсимаба** – перед каждым внутривенным введением).
6. Анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в крови) 1 раз в 3–6 месяцев (для #инфликсимаба** – перед каждым внутривенным введением).
7. Общий (клинический) анализ мочи 1 раз в 3–6 месяцев (для #инфликсимаба** – перед каждым внутривенным введением).
8. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови – через каждые 6 месяцев.
9. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови – через каждые 6 месяцев.

10. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови – через каждые 6 месяцев.
11. Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови – через каждые 6 месяцев.
12. Тест на беременность, например, исследование мочи на хорионический гонадотропин (для #инфликсимаба** – перед каждым внутривенным введением), а также при вероятности наступившей беременности.
13. Прицельная рентгенография органов грудной клетки 2 раза в год.
14. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), органов малого таза (комплексное), предстательной железы по показаниям.

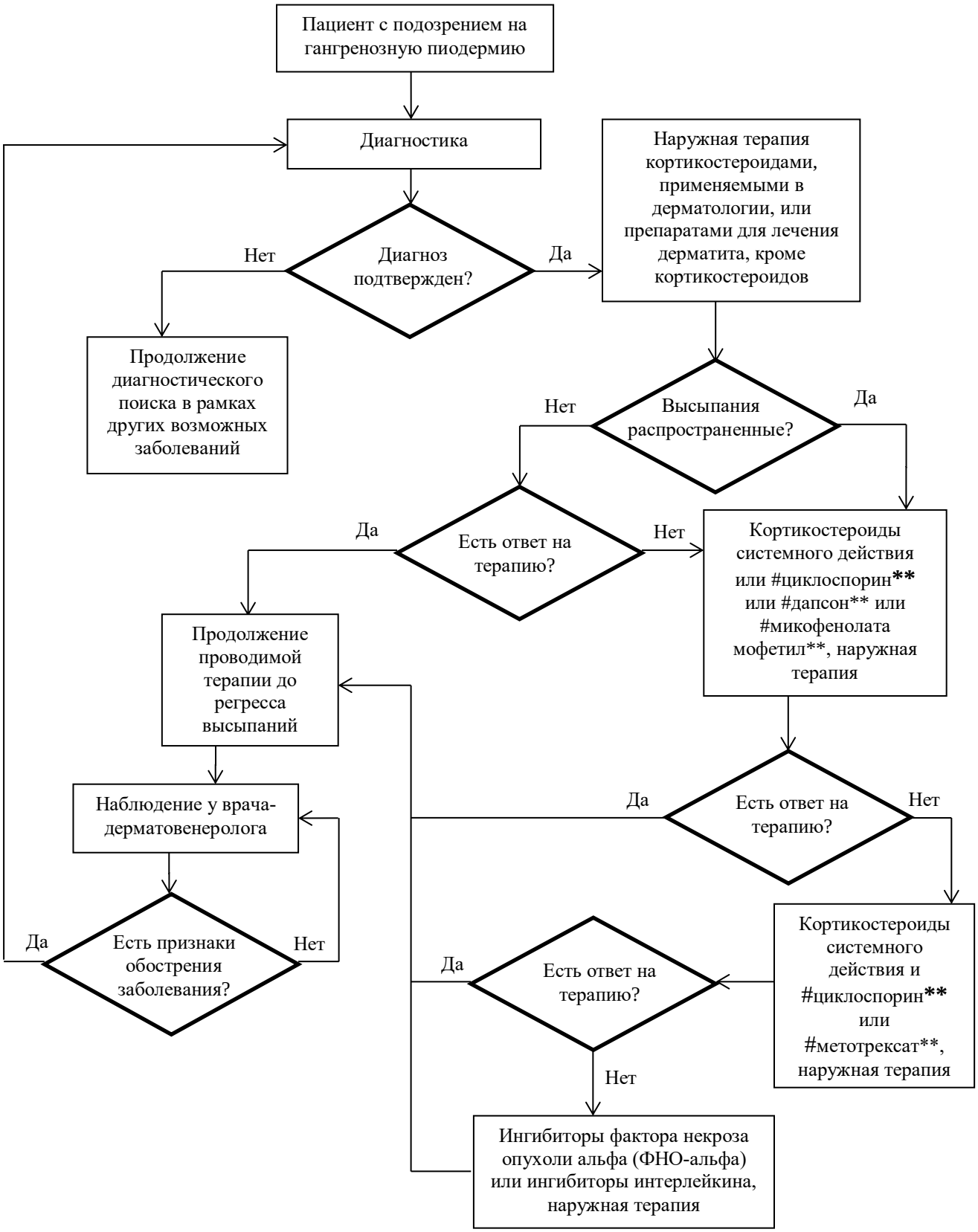
Терапию #инфликсимабом** следует прекратить в случае развития серьезной инфекции или сепсиса. Пациенты с признаками или симптомами нарушения функции печени должны быть обследованы на наличие поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности аланинаминотрансферазы в крови до уровня превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить препарат #инфликсимаб**. Все пациенты с развитием признаков и симптомов дискразии крови (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) должны быть немедленно обследованы. В случае выраженных гематологических нарушений терапия препаратом #инфликсимаб** должна быть прекращена.

У пациентов, получавших лечение препаратом #устекинумаб**, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций [134]. Перед началом терапии препаратом #устекинумаб** следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. #Устекинумаб** не следует применять у пациентов с активным туберкулезом. Перед применением препарата #устекинумаб** следует провести терапию латентного туберкулеза. Для контроля безопасности терапии перед началом терапии #устекинумабом** и во время ее следует проводить общий (клинический) анализ крови и анализ крови биохимический общетерапевтический для контроля функций печени [73].

Нежелательными явлениями терапии #канакинумабом**, которые требуют контроля, являются нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ниже $1{,}5x10^9$/л) и реактивация микобактериальной туберкулезной инфекции. До начала лечения #канакинумабом**, через 1–2 месяца после его начала и периодически во время терапии необходимо проводить общий (клинический) анализ крови с целью выявления нейтропении. У пациентов с нейтропенией лечение препаратом #канакинумаб** следует начинать только после нормализации количества нейтрофилов. При выявлении снижения абсолютного числа нейтрофилов на фоне терапии #канакинумабом** следует обеспечить

надлежащий контроль состояния пациентов и при необходимости рассмотреть вопрос о прекращении лечения #канакинумабом**. Перед применением препарата #канакинумаб** необходимо провести обследование всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например, очаговой пробы с туберкулином, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического исследования органов грудной клетки. Во время лечения #канакинумабом** следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления туберкулезной инфекции. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом #канакинумаб** не следует начинать или продолжать.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Гангренозная пиодермия – хроническое воспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением, которое может потребовать проведения длительной терапии.

Повысить эффективность проводимой лекарственной терапии могут отказ от курения, контроль уровня глюкозы в крови при сахарном диабете, оптимизация питания и сведение к минимуму отеков (если они имеются, например, при венозной недостаточности).

Гангренозная пиодермия может сопровождаться другими заболеваниями, чаще всего болезнями кишечника, суставов и крови, которые могут проявиться до начала поражения кожи, одновременно вместе с ним или после развития поражения кожи. Их лечение может способствовать излечению гангренозной пиодермии, поэтому следует обращать внимание на появление даже минимальных признаков этих заболеваний и сообщать о них лечащему врачу.

Поскольку появление новых высыпаний может быть вызвано травмированием кожи, следует избегать любых травм, даже минимальных.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии W.Su et al. (2004)

Название на русском языке:

Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии.

Оригинальное название:

Diagnostic criteria of classic, ulcerative pyoderma gangrenosum.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Su W.P., Davis M.D., Weenig R.H. et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol. 2004; 43 (11): 790–800.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): Диагностические критерии.

Назначение:

Диагностика язвенной гангренозной пиодермии

Содержание (шаблон):

Основные критерии

- Исключены другие заболевания и состояния, проявляющиеся язвами кожи (то есть, проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи и другие исследования)
- Типичные клинические проявления классической гангренозной пиодермии – быстро увеличивающиеся в размерах (на 1–2 см в сутки или на 50% в месяц) болезненные язвы кожи неправильных очертаний с подрытыми краями красновато-фиолетового цвета

Малые критерии

- Гистологическая картина (стерильная дермальная нейтрофилия ± смешанное воспаление ± лимфоцитарный васкулит)
- Имеется заболевание, которое ассоциируется с гангренозной пиодермией
- Имеется ответ на терапию кортикостероидами системного действия (обычно ответ на терапию преднизолоном** в виде уменьшения размеров язвенных очагов

поражения на 50% в течение 1 месяца).

- Патергия в анамнезе или ситовидные (крибриформные) рубцы

Ключ (интерпретация):

Для установления диагноза классической (язвенной) гангренозной пиодермии необходимо наличие одного основного и двух малых критериев.

Пояснение:

Предложенные критерии используются только для диагностоки язвенной гангренозной пиодермии.

Приложение Г2. Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии Дельфийского Консенсуса международных экспертов

Название на русском языке:

Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии Дельфийского Консенсуса международных экспертов.

Оригинальное название (если есть):

Diagnostic Criteria for Classic Ulcerative Pyoderma Gangrenosum

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol. 2018; 154 (4): 461–466.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): Диагностические критерии

Назначение:

Диагностика язвенной гангренозной пиодермии.

Содержание (шаблон):

Основной критерий:

Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи (из края язвы), демонстрирующее нейтрофильный инфильтрат

Малые критерии:

1) Исключена инфекционная этиология.
2) Патергия (язвы, появившиеся на месте травмы.
3) Воспалительное заболевание кишечника или артрит в анамнезе.
4) Наличие в анамнезе данных о папулах, пустулах или везикулах, которые быстро (в течение 4 суток после появления) изъязвлялись.
5) Периферическая эритема, подрытые края и болезненность в области изъязвления
6) Множественные изъязвления (по меньшей мере, 1 язва располагается на передней поверхности голени)
7) Ситовидные (крибриформные) рубцы или рубцы в виде папиросной бумаги на месте зажывших язв.
8) Уменьшение размера язв в течение 1 месяца от начала иммуносупрессивной терапии

Ключ (интерпретация):

Для установления диагноза классической (язвенной) гангренозной пиодермии необходимо наличие одного основного и четырех малых критериев.

Пояснение:

Критерий разработан для диагностики язвенной гангренозной пиодермии. При выявлении 4 малых диагностических критериев и наличии основного критерия чувствительность диагностики составляет 86%, а специфичность – 90%.

«Утверждаю»

Президент МОО «ЕАОИБ»

Академик РАН Лобзин Ю.В.

«Утверждаю»

Председатель Правления НАСИБ

Академик РАН Горелов А.В.

Клинические рекомендации

Аскаридоз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

B77 (B77.0/B77.8/B77.9)

Возрастная группа: **взрослые/дети**

Год утверждения: **20__**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)**
- **Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ)**

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . 7

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . 11

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13

2.1 Жалобы и анамнез 13

2.2 Физикальное обследование 15

2.3 Лабораторные диагностические исследования 16

2.4 Инструментальные диагностические исследования 18

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 19

3.1 Консервативное лечение 19

4.Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 20

Медицинская реабилитация пациентов с аскаридозом не разработана. 20

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 20

6. Организация оказания медицинской помощи 21

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 21

Критерии оценки качества медицинской помощи 21

Список литературы 23

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 25

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 27

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 30

Приложение В Информация для пациента 31

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 33

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЗ – Федеральный закон

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Основное заболевание – заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.

Тяжесть заболевания или состояния – критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.

Исходы Последствия (результаты) – исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.

Осложнение заболевания – присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; нарушение целостности органа или его стенки; кровотечение; развитие острой или хронической недостаточности функции органа или системы органов.

Состояние – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Клиническая ситуация – случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

Синдром – состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.

Симптом – любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Формулярные статьи на лекарственные препараты – фрагмент протоколов лечения больных, содержащий сведения о применяемых при определенном заболевании (синдроме) лекарственных препаратах, схемах, и особенностях их назначения.

Инвазия – 1) проникновение паразитов в организм хозяина, то есть заражение, обычно глистами или другими животными-паразитами (в более узком смысле, проникновение паразитов через эпителиальные барьеры хозяина); 2) болезни, вызываемые

возбудителями: а) животными (например, глистные инвазии); б) протистами (протозойные инвазии).

Синдром Леффлера – эозинофильный летучий инфильтрат, характеризуется образованием в легких и кишечника преходящих инфильтратов, содержащих большое число эозинофилов, и увеличением количества этих клеток в крови.

Антропоноз – заболевание (паразитоз), встречающееся только у человека.

Геогельминтоз - путь передачи через **загрязненную** (обсемененную) почву.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аскаридоз – антропонозный геогельминтоз, вызываемый *Ascaris lumbricoides*, характеризующийся поражением дыхательных путей и аллергическими реакциями в фазе миграции личинок, а при паразитировании половозрелых гельминтов – хроническим поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с возможными тяжелыми осложнениями [1, 21-23].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология. Возбудителя аскаридоза *Ascaris lumbricoides* относят к типу круглых червей *Nemathelmintes*, классу *Nematoda*, отряду *Ascaridia*, семейству *Ascaridae*. Свиная аскарида – *Ascaris suum* также может вызывать аскаридоз у человека [2]. Аскариды раздельнополые гельминты, половозрелые особи имеют веретенообразную форму, тело их покрыто толстой поперечно исчерченной кутикулой. Самец меньше самки, длина его 15-25 см, диаметром 2-4 мм, задний конец тела загнут крючком на брюшную сторону. Самка имеет веретенообразное тело длиной 25-40 см, диаметром 3-6 мм. Продолжительность жизни взрослой аскариды составляет около одного года. Выделение яиц самкой начинается не ранее трёх месяцев от момента инвазирования и заканчивается к 7-8 месяцам её жизни. За сутки зрелая самка откладывает до 245 тысяч яиц [3]. При отсутствии самцов самки откладывают неоплодотворенные яйца. Оплодотворенные яйца аскариды желтого или желто-коричневого цвета, имеют овальную или округлую форму, сверху покрыты бугристой белковой оболочкой. Созревание яиц проходит при температуре не ниже 12°С, влажности почвы не менее 8% при свободном доступе кислорода. Внутри яйца формируется личинка, и яйцо становится инвазионным [1, 4, 5]. В настоящее время накоплены данные о том, что человек также может быть инвазирован свиной аскаридой (*Ascaris suum*) [6,7].

Патогенез. Из проглоченных яиц в верхних отделах тонкого кишечника выходят личинки, которые внедряются в стенку кишки, проникают в кровеносные капилляры и мигрируют по системе портальной вены через печень в нижнюю полую вену, попадают в правые отделы сердца, затем в легочную артерию, легочные капилляры, откуда мигрируют в паренхиму легких, где совершают первую линьку. При повреждении легочных

капилляров возникают геморрагии. При массивной инвазии может наблюдаться легочное кровотечение и кровохарканье. В паренхиме легких вокруг личинок формируются эозинофильные инфильтраты, которые с течением времени вместе с личинками меняют свое местоположение («летучие» инфильтраты Леффлера). В миграционном периоде наиболее ярко выражена сенсибилизация макроорганизма и происходит выработка антител к продуктам линьки и метаболизма, к поверхностным антигенам личинок и продуктам их распада.

При свободном доступе кислорода личинки растут, увеличиваясь в размерах в 10 раз (с 0,1 до 1 мм), второй раз линяют и по эпителию альвеол и бронхиол, далее к мелким и крупным бронхам поднимаются до ротоглотки и со слюной заглатываются, повторно попадая в ЖКТ. Весь этот процесс занимает около 14 дней.

В тощей кишке гельминты в течение 70-75 суток растут и превращаются в половозрелых самцов и самок. Паразитирование взрослых аскарид в кишечнике приводит к механическому раздражению нервных окончаний тонкой кишки; нарушению процессов пищеварения, вследствие выделения паразитами антиферментных веществ и нарушений двигательной функции кишечника. При недостаточности питания человека, особенно в детском возрасте, могут наблюдаться нарушения азотистого обмена, полигиповитаминозы. В редких случаях может наблюдаться атипичная миграция взрослых аскарид в желудок, глотку, легкие, в придаточные пазухи носа (гайморову, лобную), где они вызывают синуситы; при попадании гельминта в печень (через общий желчный проток) возможно присоединение бактериальной инфекции и развитие осложнений гнойного характера (абсцессы печени, гнойный холангит) или возникновение механической желтухи и панкреатита. Скопление аскарид в кишечнике может привести к развитию обтурационной кишечной непроходимости [8-13].

Своеобразие патологического процесса при аскаридозе определяется сенсибилизацией макроорганизма продуктами метаболизма, линькой личинок и их миграцией в легкие. Это часто проявляется развитием аллергических реакций, а также формированием эозинофильных инфильтратов в легких [1, 4, 11].

В патогенезе кишечной фазы ведущим является механическое воздействие гельминтов на стенку кишки и нарушение процессов пищеварения. После перенесенного аскаридоза формируется нестойкий иммунитет, который не защищает человека от повторных заражений. Однако при частых повторных заражениях может сформироваться протективный иммунитет, который приводит к гибели мигрирующих личинок в кровяном русле и легких [1, 4, 11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эпидемиология. Человек является единственным хозяином *Ascaris lumbricoides*. В миграционной фазе аскаридоза человек является промежуточным хозяином, в кишечной фазе – окончательным хозяином. Во внешнюю среду с калом больной аскаридозом выделяет незрелые яйца, в которых при благоприятных условиях (оптимальной температуре и влажности почвы, достаточной аэрации) формируются и созревают личинки. В умеренном климатическом поясе яйца аскарид могут зимой сохраняться под слоем снега и выдерживать морозы до 20-25°С. В почве при отсутствии сильных воздействий внешней среды яйца гельминта могут сохранять жизнеспособность в течение до 10 лет, в пресных водоемах – до одного года. Степень контакта пациента с почвой, содержащей инвазионные яйца аскарид, определяет риск заражения. Механизм заражения – фекально-оральный. Пути передачи – пищевой (основной) и водный. Заражение происходит при проглатывании яиц гельминта, содержащих инвазионную личинку. Факторами передачи служат овощи, фрукты, зелень, ягоды, на поверхности которых имеются зрелые яйца аскарид, а также загрязненные вода и руки. В зоне умеренного климата сезон заражения аскаридозом длится с апреля по октябрь, в зоне теплого влажного климата – круглый год. Следует заметить, что механизмы и пути заражения являются однотипными для многих геогельминтов и кишечных простейших, поэтому при аскаридозе могут наблюдаться микс-инвазии с участием других кишечных гельминтов (власоглав, анкилостома и др.) и простейших (лямблии, балантидии и др.). Благоустроенные районы городов не являются очагами аскаридоза; передачи инвазии на их территории не происходит благодаря наличию канализации и водопровода, асфальтированию улиц и дворов и отсутствию приусадебных огородов, удобряемых нечистотами [4, 11].

Структура заболеваемости. Аскаридоз является часто встречающимся гельминтозом, распространен во всех климатических зонах земного шара, за исключением районов вечной мерзлоты, высокогорья и пустынь. По данным ВОЗ, в мире аскаридозом заражено около одного миллиарда человек, при этом дети дошкольного и школьного возраста составляют большинство из них [14, 26]. В России аскаридоз является третьим энтеробиоза и описторхоза по частоте регистрации гельминтозом после энтеробиоза. Максимальный уровень зараженности аскаридами людей в РФ, согласно данным Управления Роспотребнадзора РФ, составлял 68 чел. на 100 тыс. населения и зарегистрирован в 1995г. По данным Роспотребнадзора РФ в 2023 г. выявлено 10 353 случая

аскаридоза (7,06 на 100 тыс. населения), что на 12,6 % выше заболеваемости 2022 г. (6,27 на 100 тыс. населения), но в 2,4 раза ниже СМП (16,67 на 100 тыс. населения). Среди детского населения всех возрастных групп выявлено 6742 случая (22,29 на 100 тыс. детей данного возраста) [27]. Однако данные официального учета заболеваемости не отражают истинной эпидемиологической ситуации по аскаридозу, так как часть населения не обращается за медицинской помощью в случае инвазии и употребляет противогельминтные препараты самостоятельно [11, 15].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

B77 Аскаридоз

B77.0 –Аскаридоз с кишечными осложнениями;

B77.8 – Аскаридоз с другими осложнениями;

B77.9 – Аскаридоз неуточненный.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация аскаридоза [13, 14, 16]

По типу:

- типичный (манифестный)
- атипичный (субклинический, бессимптомный)

По фазе болезни:

- ранняя
- поздняя

По тяжести:

- легкая форма
- среднетяжелая форма
- тяжелая форма

По наличию осложнений:

- без осложнений
- с кишечными осложнениями (непроходимость кишечника, перитонит, аппендицит);
- с внекишечными осложнениями (гнойный холангит, абсцессы печени, гнойный плеврит, синуситы, абсцессы брюшной полости, асфиксия и др.)

Таблица 1. Клиническая классификация аскаридоза [6, 16]

По выраженности клинических проявлений	По фазе болезни	По тяжести	По наличию осложнений	
Манифестная форма Субклиническая форма Бессимптомная форма	Ранняя фаза Поздняя фаза	Легкая форма Среднетяжелая форма Тяжелая форма	Без осложнений	С кишечными осложнениями С внекишечными осложнениями

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления аскаридоза зависят от интенсивности инвазии и фазы развития заболевания. Выделяют две фазы: раннюю (миграционную, личиночную) и позднюю (кишечную, фазу паразитирования половозрелых аскарид).

Ранняя фаза аскаридоза обусловлена миграцией личинок гельминта. При малой интенсивности инвазии ранняя фаза аскаридоза может протекать субклинически или бессимптомно. При высокой интенсивности инвазии наблюдается острое начало заболевания. У больных отмечается слабость, недомогание, субфебрильная температура. Иногда отмечается высокий фебрилитет и озноб, уртикарная экзантема, отеки Квинке; боли в животе, диспептические явления (тошнота, диарея). Появляются респираторные симптомы: кашель сухой или влажный (с незначительным количеством слизистой или кровянистой мокроты), возможны приступы удушья. В легких определяется укорочение перкуторного звука, выслушиваются сухие и влажные хрипы, что связано с развитием «летучих» эозинофильных инфильтратов вокруг личинок аскарид – синдром Лёффлера, который визуально определяется на рентгенограммах легких. В миграционной фазе при высокой интенсивности инвазии возможно развитие гранулематозного гепатита с нарушением пигментного обмена и увеличение размера печени, а также пневмонии (встречается редко). В периферической крови отмечаются умеренный лейкоцитоз и высокое содержание эозинофилов (20% и более) [1, 4, 11, 26].

Отсутствие адекватной терапии тяжелых форм аскаридоза у детей раннего возраста может привести к летальному исходу.

Поздняя фаза аскаридоза связана с локализацией гельминтов в кишечнике, что проявляется абдоминальным болевым синдромом (чаще всего приступообразные боли в животе, могут протекать по варианту «пупочной колики»), диспептическими явлениями [11]. При низкой интенсивности инвазии часто эта фаза протекает субклинически или бессимптомно. У больных в высокой интенсивностью инвазии, особенно в детском возрасте, могут отмечаться функциональные нарушения центральной нервной системы (ЦНС): головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, нарушение сна и др., которые быстро проходят после адекватной терапии. В периферической крови, как правило, патологические отклонений в содержании клеточных элементов не определяется [11, 26].

Таблица 2. **Клинические признаки и критерии тяжести аскаридоза**

Признак	Характеристика признака		
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Выраженность и длительность синдрома интоксикации	Отсутствует или незначительно выражен	Умеренной выраженности	Выражен
Характер и тяжесть аллергических проявлений	Отсутствуют или отмечаются в виде кратковременной аллергической сыпи	Уртикарная экзантема, зуд кожи; отеки Квинке	Уртикарная экзантема, зуд кожи (упорного течения); рецидивирующие отеки Квинке
Выраженность абдоминального болевого синдрома	Отсутствует или незначительно выражен, кратковременный	Периодические ноющие боли в животе с локализацией в эпигастрии, вокруг пупка, в мезогастрии, приступы «пупочной колики»	Схваткообразные интенсивные и повторные боли в животе с локализацией в эпигастрии, вокруг пупка, в мезогастрии, частые приступы «пупочной колики»
Выраженность диспептического синдрома	Отсутствует или незначительно выражен	Периодически отмечается тошнота, отрыжка, метеоризм, неустойчивый стул	Частые и выраженные диспептические расстройства
Выраженность эозинофилии	Нормальное содержание эозинофилов или	Умеренное повышение количества эозинофилов в	Значительное повышение количества эозинофилов в

	незначительное их повышение до 20%	периферической крови (свыше 20%)	периферической крови (свыше 20%)
Осложнения кишечные или внекишечные	Отсутствуют	Отсутствуют или имеются кишечные осложнения	Имеются тяжелые кишечные и/или внекишечные осложнения

Осложненное течение аскаридоза характеризует тяжесть патологического процесса и обусловлено различными причинами: присоединением вторичной инфекции, механическим воздействием взрослых особей или их миграцией в дыхательные пути и другие органы [4, 6, 13].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: Диагноз «аскаридоз» устанавливается только на основании положительных результатов прямых паразитологических методов исследования (обнаружение яиц гельминтов, их личинок или половозрелых особей). Положительные результаты косвенных методов исследования (серологические и др.) не являются основанием для подтверждения диагноза «аскаридоз» и назначения антигельминтной терапии.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** у всех пациентов с подозрением на аскаридоз оценить данные эпидемиологического анамнеза для выявления возможных путей заражения [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Заражение может произойти при контакте с почвой, при употреблении в пищу немытых овощей, фруктов, зелени, ягод (обсемененных яйцами аскарид), реже при употреблении для питья загрязненной воды, содержащей яйца аскарид.*

- **Рекомендуется** выявить жалобы пациента с подозрением на аскаридоз на нарушение общего самочувствия (нарушение аппетита, сна, утомляемость) для диагностики синдрома интоксикации [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Нарушение общего самочувствия (нарушение аппетита, сна, утомляемость, слабость) отражает синдром интоксикации у больных с аскаридозом*

- **Рекомендуется** уточнить появление эпизодов аллергической сыпи, зуда кожных покровов в течение последних двух недель у пациента с подозрением на аскаридоз, для диагностики миграционной фазы аскаридоза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Внезапное появление уртикарной экзантемы, зуда кожи, аллергических отеков подкожной клетчатки (отеки Квинке) могут указывать на миграционную фазу аскаридоза. Необходимо установить сроки возникновения этих жалоб и оценить их длительность, которая должна составлять около 2-х недель.*

- **Рекомендуется** выявить жалобы на кашель, выделение мокроты, приступы удушья у пациента с подозрением на аскаридоз для диагностики миграционной фазы аскаридоза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *респираторные явления характерны для миграционной фазы аскаридоза, при этом необходимо установить сроки возникновения этих жалоб и оценить их длительность, которая должна составлять не более 2-3 недель.*

- **Рекомендуется** уточнить эпизоды приступов болей или беспокойства по поводу болей в животе различной локализации и их интенсивности у пациента с подозрением на аскаридоз для диагностики кишечной фазы аскаридоза [1, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Боли в животе при аскаридозе встречаются редко и могут свидетельствовать о кишечной фазе заболевания, соответствующей фазе паразитирования половозрелых гельминтов.*

- **Рекомендуется** выявить наличие диспептических явлений (тошнота, рвота, нарушения стула и др.) у пациента с подозрением на аскаридоз для диагностики кишечной фазы аскаридоза [1, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Диспептические явления (тошнота, расстройства стула, метеоризм) могут свидетельствовать о кишечной фазе заболевания, соответствующей фазе паразитирования половозрелых гельминтов.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультацию) врача-терапевта / врача-педиатра / врача-общей практики (семейного врача) / врача-инфекциониста / врача-гастроэнтеролога пациенту с подозрением на аскаридоз для выявления объективных признаков заболевания [1,4].

- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Комментарии: *Физикальное обследование позволяет выявить объективные признаки заболевания, а также выявить сопутствующую патологию.*

- **Рекомендуется** проводить общую термометрию у детей с подозрением на аскаридоз утром и в течение дня для оценки характера течения заболевания (не осложненное или осложненное) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Течение заболевания без осложнений характеризуется нормальной температурой тела. Повышение температуры тела при аскаридозе выше 38^0 может наблюдаться при развитии осложнений или сопутствующей патологии.*

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на аскаридоз провести осмотр кожных покровов для выявления аллергической сыпи, зуда кожных покровов [1, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Уртикарная экзантема, зуд кожи, аллергические отеки подкожной клетчатки (отеки Квинке) могут указывать на недавнее заражение аскаридами.*

- **Рекомендуется** исследовать и оценить состояние дыхательной системы пациента (измерение частоты дыхания, перкуторные и аускультативные данные) для диагностики поражений легких при аскаридозе [1, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Укорочение перкуторного звука локального характера над легкими, жесткое или ослабленное дыхание при аускультации, наличие сухих и влажных хрипов*

может быть обусловлено миграционной фазой аскаридоза и развитием в легких «летучих» эозинофильных инфильтратов.

- **Рекомендуется** провести осмотр живота пациента с подозрением на аскаридоз для выявления симптомов поражения кишечника [1, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *возможно выявление болезненных участков при поверхностной и глубокой пальпации живота в околопупочной области при паразитировании аскарид в кишечнике.*

- **Рекомендуется** в случае развития у больного с аскаридозом подпечёночной желтухи или обтурационной кишечной непроходимости провести прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга (врача-детского хирурга) для решения вопроса об оперативном лечении [8, 9, 12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *указанные патологические состояния выявляются врачом-хирургом по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на аскаридоз выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Выявление эозинофилии может свидетельствовать о сенсибилизации организма в миграционную фазу аскаридозаа.*

- **Рекомендуется** пациентам, имеющим клинические и эпидемиологические признаки аскаридоза, с целью скринингового обследованиях на аскаридоз провести определение антител к аскаридам (*Ascaris lumbricoides*) в крови с использованием тестов на основе иммуноферментного анализа [1, 4, 11, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Серологический тест может давать как ложноположительные так и ложноотрицательные результаты.* ***ВАЖНО!*** *Положительный результат серологического теста не является основанием для подтверждения диагноза «аскаридоз»*

и назначения антигельминтной терапии. Он должен быть подтверждён микроскопическим методом обнаружением яиц гельминта в фекалиях [25].

• **Рекомендуется** пациентам с подозрением на аскаридоз провести микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов с применением методов обогащения: на основе эфир-формалиновой седиментации ли методом флотации [1, 4, 11, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *В фекалиях пациента при аскаридозе обнаруживаются яйца аскарид как оплодотворенные, так и неоплодотворенные. Данный метод исследования является наиболее информативным и при положительном результате не требует дополнительных исследований.*

Пациентам, получившим лечение аскаридоза, **рекомендуется** проведение контрольного микроскопического исследования кала на яйца и личинки гельминтов с применением методов обогащения через месяц после окончания терапии с целью оценки ее эффективности [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам при подозрении на аскаридоз в ранней фазе заболевания с ярко выраженными симптомами поражения дыхательных путей (кашель с мокротой), а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями дыхательной системы провести микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты [4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *при микроскопическом исследовании нативного и окрашенного препарата мокроты крайне редко можно обнаружить единичных личинок аскарид. Данное исследование эффективно только в раннюю фазу развития аскаридоза (в первые 2 недели) у пациентов с ярко выраженными симптомами поражения респираторной системы.*

- **Рекомендуется,** при предъявлении пациентом спонтанно отошедших аскарид, провести исследование биологических объектов, обнаруженных в фекалиях, с целью определения их биологического вида в паразитологической/клинической/бактериологической лаборатории [4, 11, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: В *последние месяцы жизненного цикла аскариды не способны активно противостоять перистальтике, и, попадая в дистальные его отделы, а затем в толстую кишку, могут отходить спонтанно при дефекации. Их обнаружение в фекалиях служит основанием для установления диагноза аскаридоз и проведения антигельминтной терапии.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные диагностические исследования проводятся по показаниям для диагностики осложнений у больных аскаридозом или для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

- Больным аскаридозом, имеющим выраженные клинические признаки поражения легких, **рекомендуется** проведение рентгенографии легких для выявления летучих легочных инфильтратов и других поражений [1, 11, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Исследование информативно у пациентов с клиническими симптомами аскаридоза в раннюю фазу заболевания (первые 2 недели от момента заражения) для выявления эозинофильных легочных инфильтратов (синдром Леффлера).*

- Пациентам с аскаридозом при наличии выраженного абдоминального болевого синдрома **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) для диагностики осложнений аскаридоза и выявления сопутствующей патологии [9, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Исследование проводится с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов брюшной полости в случае выраженного болевого абдоминального и диспептического синдромов.*

2.5 Иные диагностические исследования

Молекулярно-биологические методы исследования фекалий на основе ПЦР обладают высокой специфичностью и чувствительностью, однако они проводятся только в научных целях, поскольку до настоящего времени не стандартизованы. Исследования фекалий этим методом могу давать ложноположительные результаты ввиду наличия в

исследуемом материале транзиторных яиц гельминтов или их фрагментов. Технические трудности в пробоподготовке исходного материала могут приводить к получению ложноотрицательного результата. Таким образом, метод ПРЦ носит предварительный характер и должен подтверждаться результатами микроскопического исследования [20,24, 25].

Иные диагностические исследования проводятся при проведении дифференциальной диагностики с туберкулезом, онкологическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника и другой патологией.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В ранней (миграционной) фазе развития аскаридоза принципы терапии не разработаны, поскольку в этой фазе установить окончательный диагноз часто не представляется возможным из-за ее небольшой продолжительности (около 2-х недель) и отсутствия специфичных симптомов. Лечение аскаридоза проводят в поздней (кишечной) фазе заболевания.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** назначение антигельминтных препаратов: албендазола, мебендазола** или пирантела** больным аскаридозом с целью эрадикации гельминтов. [1, 4, 11, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Албендазол назначают: детям в возрасте 1-2 года 200 мг (10 мл суспензии) однократно, детям старше 2 лет и взрослые 400 мг (20 мл суспензии) однократно: в таблетках Албендазол назначают пациентам с массой тела 60 кг и более - 400 мг в сутки однократно; для взрослых и детей с массой тела менее 60 кг - 15 мг/кг массы тела однократно или в 2 приема с небольшим количеством легкоусвояемой пищи.

*Мебендазол** назначают взрослым и детям старше 3 лет по 100 мг каждые 12 часов в течение 3 дней.*

*Пирантел**: препарат назначают (вечером во время приема пищи или после него) однократно (в дозе 10 мг/кг) в форме суспензии взрослым и детям: от 6 мес. до 2 лет в дозе 2,5 мл (125 мг), от 2 до 6 лет в дозе 5 мл (250 мг); препарат также назначают в форме*

таблеток детям от 3 до 6 лет в дозе 250 мг, от 6 до 12 лет в дозе 500 мг, детям старше 12 лет и взрослым с массой тела до 75 кг в дозе 750 мг; взрослым с массой тела более 75 кг в дозе 1000 мг.

Оценка эффективности терапии проводится через месяц после дегельминтизации [4, 11].

- **Рекомендуется** пациентам с аскаридозом при отсутствии положительного результата лечения (при отсутствии эрадикации взрослых аскарид или при повторном обнаружении яиц в контрольных исследованиях) повторить курс противогельминтной терапии [1, 11, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация пациентов с аскаридозом не разработана.

Аскаридоз не является показанием для проведения санаторно-курортного лечения.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Больного аскаридозом **не рекомендуется** изолировать, поскольку риск распространения аскаридоза полностью отсутствует [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *больной выделяет не зрелые (не инвазионные) яйца аскарид, которые не способны вызвать заболевание, а их созревание требует длительного периода времени и особых условий.*

- **Рекомендуется** соблюдение навыков личной гигиены в быту, общественных местах, а также при контакте с почвой, песком и растительной продукцией для профилактики заражения аскаридозом [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** медицинским работникам проведение гигиенического воспитания и

обучения детей и подростков в семьях и в образовательных учреждениях для профилактики аскаридоза [1, 4, 11, 19, 20].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с аскаридозом может оказываться в следующих условиях:

• амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

• в условиях дневного стационара (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

Госпитализации подлежат пациенты при наличии осложнений [21]

Выписка из стационара осуществляется при отсутствии необходимости круглосуточного медицинского наблюдения за пациентом.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отрицательно влияют на исход заболевания, тяжесть заболевания и развитие осложнений аскаридоза следующие факторы:

- позднее обращение пациентов;
- отсутствие лечения противопаразитарными препаратами;
- неадекватные дозы противопаразитарных препаратов;
- неправильные схемы противопаразитарной терапии;

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения Да/нет
1.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта / врача-педиатра / врача-общей практики (семейного врача) / врача-инфекциониста / врача-гастроэнтеролога пациенту с подозрением на аскаридоз для выявления объективных признаков заболевания	да/нет
2.	Проведено микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов с применением методов обогащения	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения Да/нет
3.	При спонтанном отхождении аскарид проведено исследование биологических объектов, обнаруженных в фекалиях, с целью определения их биологического вида в паразитологической/клинической/бактериологической лаборатории	Да/нет
4.	Проведено при подозрении на аскаридоз пациентам с симптомами поражения дыхательных путей (кашель с мокротой) микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты	Да/нет
5.	Проведена рентгенографии легких пациентам с аскаридозом, имеющим выраженные клинические признаки поражения легких	Да/нет
6.	Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) при наличии выраженного болевого абдоминального синдрома	Да/нет
7.	Выполнено лечение антигельминтными препаратами после подтверждения диагноза «аскаридоз»	Да/нет
8.	Проведено контрольное микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов с применением методов обогащения через месяц после окончания лечения	Да/нет

Список литературы

1. Справочник по инфекционным болезням у детей / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 591 с.
2. Zhou C, Li M, Yuan K, Deng S, Peng W. Pig Ascaris: an important source of human ascariasis in China. Infect Genet Evol. 2012 Aug;12(6):1172-7.
3. Sinniah B. Daily egg production of Ascaris lumbricoides: the distribution of eggs in the faeces and the variability of egg counts. Parasitology. 1982; 84: 167 – 175.
4. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы. Учебное пособие. Под ред профессора А.Б.Ходжаян, профессора С.С.Козлова, профессора М.В. Голубевой. – М.: Изд. гр. «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – 448 с.
5. Ягмур В.Б., Саусь-Качанова И.А., Дорохина Т.В., Скуднова Н.А. Случай из практики: рентген-диагностика аскаридоза. – Гастроэнтерология. – 2016. – Т. 60. – № 2. С. 84 – 86.
6. Criscione C.D., Anderson J.D., Sudimack D., et al. Disentangling hybridization and host colonization in parasitic roundworms of humans and pigs. https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2007.0877
7. Pullan R.L., Smith J.L., Jasrasaria R., Brooker S.J. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasites Vectors. 2014;7:37.
8. Аничкин В.В., Мартынюк В.В., Чубченко Н.В. и др. Хирургические осложнения аскаридоза органов брюшной полости. – Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – Т. 1. – № 35. – С. 63 – 70.
9. Колоцей В.Н., Страпко В.П. Случай аскаридной кишечной непроходимости, осложненной некрозом кишки. – Журнал Гродненского государственного. медицинского университета. – 2015. – Т. 3. – № 51. – С. 100 – 102.
10. Миргасимова Д.М., Глебашева С.Г., Одинцова А.Х. и др. Редкий случай в эндоскопической практике: удаление живой аскариды из желчного протока. – Казанский медицинский журнал. –2007. – Т. 88. – № 1. – С. 69 – 70.
11. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Под редакцией В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С.Козлова. Изд. 3-е, исправ. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.
12. Cicek C., Cundogdu D., Direkel S., Oztuc C. Ascaris lumbricoides in the nasogastric tube after operation on a patient with the diagnosis of acute mesenteric ischemia: case report. Turkive Parazitol. Derg. 2013; 37 (3): 212 – 215.

13. De Meeûs T., McCoy K.D., Prugnolle F., et al. Population genetics and molecular epidemiology or how to "debusquer la bete". Infect. Genet. Evol. 2007; 7: 308–332.
14. Narayan A., Gangaboraiah D.H. Randomized controlled trial comparing the safetyand efficacy of single dose albendazol and mebendazoleon ascaris, hookworm and trichuris infections. Indian commun Helth. 2001; 199 (5): 35 – 40.
15. Нараленкова Н.В., Мурашкевич Т.Г. Аскаридоз: проявления эпидемического процесса и профилактика в Гомельской области. – Научные стремления. – 2014. – № 4. – С. 67 – 76.
16. Lynser D., Handique A., Daniala C., et al. Sonographic images of hepato-pancreatico-biliary and intestinal ascariasis: A pictorial review. Insight Imaging. 2015; 6: 641 – 646.
17. Das AK. Hepatic and biliary ascariasis. J. Global. Infect. Dis. 2014; 6: 65 – 72
18. Criscione C.D., Anderson J.D., Sudimack D, et al. Human Ascariasis: Diagnostics Update. Curr. Trop. Med. Rep. 2015; 2: 189 – 200.
19. Моськина О.В., Гузеева Т.М., Моськина Т.С. Факторы передачи геогельминтозов (аскаридоза) в Ханты-Мансийском автономном округе. – Auditorium. – 2015. – Т. 3. – № 7. – С. 38 – 43.
20. Nejsum P., Parker E.D., Frydenberg J., et al. Ascariasis is a zoonosis in Denmark. J Clin Microbiol. 2005; 43: 1142–8.
21. Инфекционные болоезни: национальное руководство/ ред Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова.-3-е изд.перераб. и доп./ М:ГЭОТАР-Медиа,2023 с1065-1069
22. Руководство по педиатрии. Т.8. Инфекционные болезни детского возраста/Д.О. Иванов,В.Н. Тичеснко, Н.В. Скрипченко и др/СПБ:СПбГПМУ.2023.с726-732
23. Козлов С.С., Турицин В.С., Ласкин А.В. Диагностика паразитозов. Мифы современности . Журнал инфектологии. 2011 Т.3. №11 с.64-68
24. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов: Методические указания.МУ 4.2.3145-13—М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора.2013. 154 с.
25. Козлов С.С. Методы диагностики кишечных паразитозов. Плюсы и минусы.
26. Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т.61 №9. С 264-265
27. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» М.2024.с251-252.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Клинические рекомендации членами международной общественной организацией «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ») и межрегиональной общественной организацией «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО»).

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Профессиональное сообщество	Конфликт интересов
Лобзин Юрий Владимирович	Президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБУ ВО СЗ ГМУ им И.И. Мечникова, главный внештатный специалист МЗ РФ по инфекционным болезням у детей	«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»), «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО	нет
Козлов Сергей Сергеевич	ВМедА им С.М. Кирова МО РФ, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). Профессор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, профессор, д.м.н.	«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»), Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ),	нет
Бехтерева Мария Константиновна	ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Научный сотрудник отдела кишечных инфекций, к.м.н.	«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)	нет
Рычкова Светлана Владиславовна	ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России Начальник отдела организации медицинской помощи детям	«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)	нет
Усков Александр Николаевич	ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА, начальник отдела	«Евро-Азиатское общество по	

	организации оказания медицинской помощи взрослым,д.м.н., доцент	инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»), «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО	
Гончар Наталья Васильевна	ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Ст. научный сотрудник, руководитель отдела кишечных инфекций, д.м.н., профессор	«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)	нет
Эсауленко Елена Владимировна	заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор,	Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ),	нет
Усенко Денис Валерьевич	руководитель образовательного центра, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, д. м. н.,	Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ),	нет
Ермакова Лариса Александровна	Заведующая клиникой инфекционных и паразитарных болезней ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора Доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, к.м.н	Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ),	нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

- **Методология**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

- **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации,вошедшие в библиотеку Cochrane, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 10 лет

- **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;

- оценка значимости в соответствии с уровнями достоверности доказательств и уровнями убедительности рекомендаций.

- **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врач здравпункта;
2. врач-инфекционист;
3. врач клинической лабораторной диагностики;
4. врач общей практики (семейный врач);
5. врач-педиатр;
6. врач-педиатр городской (районный);
7. врач-педиатр участковый;
8. врач по медицинской профилактике;
9. врач приемного отделения;
10. врач-терапевт;
11. врач-терапевт участковый;
12. врач-эпидемиолог.
13. врач-паразитолог

Клинические рекомендации «Аскаридоз» предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Не рандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Табл ица 5.Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

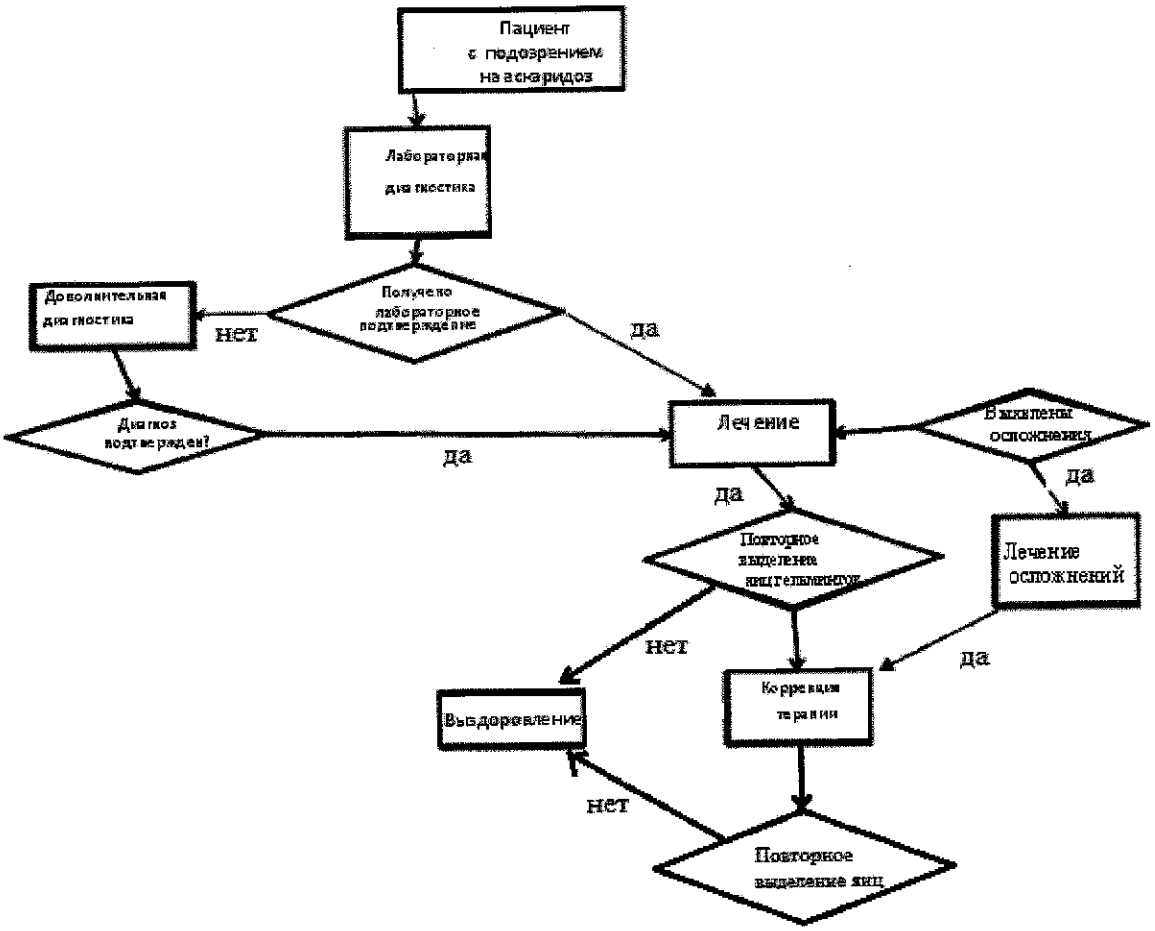
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;
- Федеральный закон Российской Федерации от 30 марта .1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения"
- Приказ Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012г. №521н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями”, ;
- Приказ Минздрава России №804н от 13 октября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» ;
- Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих», раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»;
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...")
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году».. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
- Государственный реестр лекарственных средств. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/
- Стандарты лечебного питания. Методическое руководство. 2017 г. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/
- Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методические указания МУК 4.2.3145-13.

- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 08.02.2018 № 24 "О предупреждении распространения аскаридоза, токсокароза в Российской Федерации".

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Аскаридоз – антропонозный геогельминтоз, вызываемый *Ascaris lumbricoides*, характеризующийся поражением дыхательных путей и аллергическими реакциями в фазе миграции личинок, а при паразитировании половозрелых аскарид – хроническим поражением ЖКТ и осложнениями.

Взрослые особи имеют веретенообразную форму, тело их покрыто толстой поперечно исчерченной кутикулой. Самец меньше самки, задний конец тела загнут

крючком на брюшную сторону. За сутки зрелая самка откладывает до 245 тыс. яиц. Созревание яиц проходит в почве. Степень контакта пациента с почвой определяет риск заражения. Пути передачи аскаридоза – пищевой, водный, контактно-бытовой. Факторами передачи являются овощи, фрукты, зелень, ягоды, на поверхности которых имеются частички почвы, а также загрязненные вода и руки.

После проглатывания зрелые яйца аскарид попадают в тонкую кишку, из них выходят личинки и внедряются в стенку кишки. Личинки проникают в кровеносные капилляры и мигрируют по системе портальной вены через печень в нижнюю полую вену, попадают в правые отделы сердца, затем в легочную артерию, легочные капилляры и выходят в паренхиму легких, спустя 14 дней поднимаются до ротоглотки, заглатываются и проникают в ЖКТ. Основной жизненный цикл паразита проходит в кишечнике человека. Питательные вещества гельминт получает путем всасывания через поверхность своего тела (при этом у хозяина развиваются дефицитные состояния), продукты жизнедеятельности гельминта попадают в кишечник человека, всасываются в кровь, что приводит к развитию интоксикации.

В паренхиме легких в фазе миграции личинок могут формироваться «летучие» эозинофильные инфильтраты. Личинки могут попадать в печень, мозг, глаза и другие органы. Возможна миграция аскарид в желудок, глотку, в дыхательные пути, придаточные пазухи носа с последующим присоединением бактериальной инфекции и развитием осложнений.

Диагноз подтверждается лабораторными исследованиями. Лечение аскаридоза проводится антигельминтными препаратами. Пациент не требует изоляции. Профилактика аскаридоза: соблюдение правил личной гигиены.

Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц не проводятся.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Талассемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D56.0 D56.1 D56.2 D56.3 D56.4 D56.8 D56.9**

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клиничсской рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н. Е.Н. Паровичникова

- Российское общество детских гематологов и онкологов

Президент общества, д. м. н., профессор С.Р. Варфоломеева

Оглавление

Оглавление ... 2
Список сокращений ... 4
Термины и определения ... 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ... 6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ... 7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ... 13
Критерии установления диагноза/состояния: ... 13
2.1 Жалобы и анамнез ... 14
2.2 Физикальное обследование ... 14
2.3 Лабораторные диагностические исследования ... 15
2.4 Инструментальные диагностические исследования ... 17
2.5 Иные диагностические исследования ... 18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ... 20
3.1 Немедикаментозная терапия ... 20
3.2 Трансфузионная и хелаторная терапия ... 21
3.3 Лекарственная терапия ... 23
3.4 Спленэктомия ... 26
3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ... 27
3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови ... 29
3.6 Обезболивание ... 29
3.7. Диетотерапия ... 29
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов ... 30
4.1 Психосоциальная реабилитация при талассемии ... 30
4.2 Медицинская реабилитация ... 31
4.3 Санаторно-курортное лечение ... 31
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ... 31
5.1 Профилактика осложнений ... 31
5.2 Диспансерное наблюдение ... 32
6. Организация оказания медицинской помощи ... 33

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ... 34
Кардиологические осложнения при талассемии ... 34
Печень при талассемии ... 34
Эндокринные нарушения ... 34
Инфекционные осложнения ... 35
Критерии оценки качества медицинской помощи ... 36
Список литературы ... 36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 48
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ... 51
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ... 52
Приложение А3.1 График мероприятий при диспансерном наблюдении ... 52
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ... 58
Б1. Дагностический алгоритм при ТЗТ ... 58
Б2. Диагностический алгоритм при ТНЗТ ... 60
Б3. Оценка перегрузки железом и алгоритм веден ия пациентов с ТНЗТ ... 61
Б4. Лечебная тактика при ТНЗТ (например, промежуточной форме β-талассемии) ... 61
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ... 66
Приложение Г1. Шкала оценки степени тяжести Е/β-талассемии ... 66
Приложение Г2. Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно незвисимую формы (ТНЗТ) ... 66

Список сокращений

LIC – концентрация железа в печени

MCH -– среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV – средний размер эритроцита

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БКГ – бриллиантовый крезиловый синий краситель

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ГГТ – гамма-глютамилтранспептидаза

ГСК - гемопоэтические стволовые клетки

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСЭ – медико-социальная экспертиза

НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки

НПФГ – наследственное персистирование фетального гемоглобина

НТЖ – насыщение трансферрина железом

ОАК – общий (клинический) анализ крови развернутый

ОАМ – общий (клинический) анализ мочи

ОЖСС – общая железосвязывающая способность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТЗТ – трансузионно зависимая талассемия

ТНЗТ – трансфузионно независимая талассемия

ТТГ – тиреотропный гормон

ФПП – функциональная проба печени

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭМГ – экстрамедуллярный гемопоэз

ЭМОЛТ - эритроцитная масса, отмытая от лейкоцитов и тромбоцитов

Термины и определения

Агранулоцитоз – число нейтрофилов менее $0,5x10^9$/л

Анемия – снижение содержания гемоглобина

Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний – вид наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется в том и только в том случае, если «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах

Альфа-глобин – один из двух белков, необходимых для образования гемоглобина

Бета-глобин – один из двух белков, необходимых для образования гемоглобина взрослого типа

Биопсия – взятие небольшого образца ткани в диагностических целях

Вакцинопрофилактика – введение вакцин для профилактики инфекций

Донорские эритроциты – эритроцитсодержащие компоненты донорской крови (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, ЭМОЛТ)

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в периферической крови

Нормохромная анемия – анемия с нормальным МСН эритроцитов

Рентгеноденситометрия – измерение минеральной плотности костей

Ретикулоцитопения – снижение числа ретикулоцитов в периферической крови

Тромбоцитоз – повышение числа тромбоцитов в периферической крови

Тромбоцитопения – снижение числа тромбоцитов в периферической крови

Хелатор – вещество, образующее устойчивое нетоксичное соединение с металлом (в данном случае с железом), способное покинуть организм

Хелаторная терапия – использование хелаторов с лечебной целью

Эритробластопения – снижение числа эритробластов в костном мозге

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Талассемии представляют собой гетерогенную группу нарушений гемоглобина, при которой в результате нарушенного синтеза одной или более глобиновых цепей частично или полностью угнетается синтез нормального гемоглобина. Были описаны несколько типов талассемии, которые получили название в соответствие с пораженной глобиновой цепью. Наиболее распространенными и клинически важными являются α-, δβ- и β-талассемии [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Нормальная молекула гемоглобина (Hb) состоит из пары симметричных димеров, образованных путем ассоциации одной α-глобиновой цепи с одной не α-глобиновой цепью. Все Hb человека содержат две α или α-подобные (ζ) цепи и две не-α (ε, $^{G}\gamma$, $^{A}\gamma$, δ или β) цепи. Структура гемоглобина обеспечивает быстрое насыщение его кислородом в альвеолах легких и контролируемый транспорт кислорода в ткани. Синтез глобиновых цепей включается последовательно в процессе онтогенеза с формированием нормального гемоглобина:

а) «эмбриональный» гемоглобин, который обнаруживается с 3 по 10 неделю созревания плода, и представляет собой тетрамеры ζ2ε2, α2ε2 и ζ2γ2;

б) «фетальный» гемоглобин (HbF α2γ2), который является основным носителем кислорода у плода;

в) «взрослый» гемоглобин (HbA α2β2), который замещает HbF сразу после рождения;

г) малый компонент «взрослого» гемоглобина – HbA2 (α2δ2).

В нормальных условиях эритроциты взрослого человека содержат приблизительно 98% HbA, 2% HbA2 и следы HbF.

Синтез различных глобиновых цепей регулируется двумя генными кластерами: α-глобиновый кластер расположен на верхушке короткого плеча 16 хромосомы; β-глобиновый кластер на коротком плече 11 хромосомы.

В течение первых пяти недель внутриутробного развития кроветворение осуществляется примитивными эритробластами желточного мешка. На шестой неделе гестации эритропоэз переходит в печень. При этом синтез ζ-глобиновых цепей уменьшается, а синтез α-глобиновых цепей активируется и сохраняется в течение всего

последующего внутриутробного и постнатального развития. В постнатальном периоде синтез глобиновых цепей происходит в эритробластах костного мозга.

При нарушении баланса синтеза глобиновых цепей за счет уменьшения продукции α- или β-глобина или за счет увеличения синтеза α-глобина развивается талассемия (α-талассемия или β-талассемия) [1–4].

В настоящее время в зависимости от тяжести клинического течения и потребности в трансфузионной терапии эти синдромы талассемии можно разделить в зависимости от фенотипа на две основные группы: 1. Трансфузионно зависимые талассемии (ТЗТ), 2. Трансфузионно независимые талассемии (ТНЗТ).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Данные о глобальной эпидемиологии талассемии, особенно ТНЗТ, скудны [5]. Ежегодно в мире около 68 000 детей рождаются с различными синдромами талассемии [6–8]. В-талассемия широко распространена, от 80 до 90 миллионов человек являются носителями по всему миру (1,5% мирового населения). Примерно половина этих носителей происходят из Юго-Восточной Азии [9]. Около 23 000 детей рождаются с трансфузионно-зависимой β-талассемией, меньшее число имеют форму ТНЗТ β-талассемии [3,6,8]. В Российской Федерации по данным регистра ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по состоянию на январь 2024 года на учете в возрасте до 21 года состоит 163 пациента с большой формой, 66 пациентов с промежуточной формой β-талассемии и 496 чел. с малой формой β-талассемии, 56 чел. с различными формами α-талассемии [10].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D56.0 – Альфа-талассемия

D56.1 – Бета-талассемия

D56.2 – Дельта-бета-талассемия

D56.3 – Носительство признака талассемии

D56.4 – Наследственное персистирование фетального гемоглобина (НПФГ)

D56.8 – Другие талассемии

D56.9 – Талассемия неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1. α-Талассемия – это гемолитическая анемия вследствие дефицита синтеза α глобина в результате потери или повреждения одного или нескольких α-глобиновых генов. Снижение синтеза α цепей приводит к накоплению свободных γ- и β-глобиновых цепей и формированию из них тетрамеров - γ_4 (Hb Bart's) и нестабильного β_4 (Hb H), с последующим ускорением разрушения эритроцитов. Эти тетрамеры обладают очень высоким сродством к кислороду и не могут выполнять функцию переноса кислорода. Клиническая картина тяжелой α-талассемии является следствием комбинации гипохромной анемии, гемолиза и дефектного транспорта кислорода по причине различных количеств физиологически неэффективного Hb в эритроцитах. В результате, степень тканевой гипоксии значительно больше, чем можно ожидать от имеющейся степени анемии.

Клинически α-талассемия делится на четыре группы: «немое» носительство, α-талассемия с минимальными изменениями, гемоглобинопатия H (HbH), α-талассемия с водянкой плода. Тяжесть фенотипического проявления α-талассемии прямо пропорциональна снижению α-глобинового синтеза.

- <u>«Немое» носительство</u> – потеря одного α-глобинового гена (-α/αα). Фенотипически «немые» носители α-тал трудно отличимы от здоровых. MCV обычно в пределах 78-80 фл при этом MCH может быть на нижней границе нормы. Все другие гематологические параметры соответствуют референтным значениям. Некоторые «немые» носители могут иметь даже нормальные показатели MCV в пределах 80-85 фл. В периоде новорожденности некоторые из них имеют небольшие количества Hb Bart's в крови (менее 2%), которое исчезает в течение первых месяцев жизни.
- <u>α-Талассемия с минимальными изменениями</u> – заболевание, развивающееся при потере двух α-глобиновых генов (-α/-α, --/αα, -α/α^Tα и α^Tα/α^Tα). Эти пациенты как правило не имеют клинических проявлений. Лабораторные исследования их крови выявляют микроцитоз с MCV в пределах 70-75 фл, гипохромию с MCH в пределах 18-22 пг, повышение числа эритроцитов, дисбаланс в α/β биосинтетического соотношения (около 0,6), относительное содержание Hb A_2 на нижней границе нормы. Некоторые, особенно дети, могут иметь легкую анемию, что при наличии легкого микроцитоза с гипохромией часто приводит к ошибочному диагнозу железодефицитной анемии. Все новорожденные при этом состоянии имеют 5-10% Hb Bart's в крови, который исчезает в течение первых месяцев жизни.
- <u>Гемоглобинопатия H</u> - средней тяжести гемолитическое заболевание, сопровождающееся повышенной усталостью, общим дискомфортом, спленомегалией,

является результатом потери трех из четырех α-глобиновых генов (--/-α, --/$\alpha^T\alpha$ или $\alpha^T\alpha$/ $\alpha^T\alpha$). Тяжесть этого состояния может значительно варьировать. Большинство пациентов (генотип --/-α или --/$\alpha^T\alpha$) относятся к ТНЗТ и нуждаются в заместительных трансфузиях донорских эритроцитов в основном при интеркуррентных заболеваниях, оперативных вмешательствах или беременности. Остальные, с генотипом $\alpha^T\alpha$/ $\alpha^T\alpha$, - трансфузионно зависимы с рождения. Гематологическими находками являются анемия от легкой до среднетяжелой степени с микроцитозом и гипохромией. Морфология эритроцитов значительно изменена – базофильная пунктация, изменение формы в виде мишеневидных и каплеобразных эритроцитов. При окраске бриллиантовым крезиловым синим видны преципитаты Hb H в виде множественных точечных включений, которые превращаются в большие агрегаты после спленэктомии. *In vitro* биосинтез цепей демонстрирует значительное снижение α/β соотношения (~ 0,3).

- <u>α-Талассемия с водянкой плода</u> развивается при потере всех четырех α-глобиновых генов (--/--) является не совместимой с жизнью и приводит к мертворождению с водянкой плода. Основной Hb у этих плодов – Hb Bart's (γ_4). Остаточный синтез эмбриональной ζ-глобиновой цепи обеспечивает образование следового количества тетрамера Hb (Hb Portland) у плода в течение второй половины беременности. Более 50% новорожденных – мертворожденные на разных сроках беременности, оставшиеся погибают в первые часы жизни.

2. β-талассемия

Три клинических синдрома связаны с различиями в степени тяжести и исторически названы большая форма β-талассемии, малая форма β-талассемии и промежуточная форма β-талассемия. Тяжесть клинической картины β-талассемии прямо пропорционально степени дисбаланса глобиновых цепей и зависит в основном от остаточной продукции β-глобиновых цепей. Два других фактора могут оказывать положительное влияние на дисбаланс цепей: повышение продукции γ-глобиновых цепей и уменьшение синтеза α-глобиновых цепей вследствие сонаследования α-талассемии.

- <u>Большая форма β-талассемии</u> – типичные клинико-гематологические черты заболевания появляются на 3-6 месяце жизни, после переключения глобинового синтеза на взрослый тип, и проявляются в виде тяжелой гипохромной, микроцитарной, гемолитической анемии, требующих регулярных гемотрансфузий для поддержания адекватного Hb. У детей, не получающих заместительную терапию донорскими эритроцитами, тяжелая анемия приводит к ранней смертности в возрасте 3-4 лет (β^0-тал) или в возрасте 8-12 лет (β^+-тал). К клиническим

проявлениям также относятся прогрессирующее увеличение печени и селезенки, типичные изменения плоских костей за счет экспансии костного мозга и патологические переломы трубчатых костей. Вторичный гиперспленизм, приводящий к тромбоцитопении, лейкопении и ускоренному разрушению трансфузированных эритроцитов, еще больше осложняет клиническую картину. Задержка роста и полового развития начинает обращать на себя внимание к 10 годам. Течение заболевания у неадекватно леченных больных осложняется перегрузкой железа в результате трансфузий и повышенной всасываемости железа в кишечнике. Гематологически большая форма β-талассемии имеет в дополнении к глубокой анемии типичные изменения морфологии эритроцитов в виде гипохромии, микроцитоза, анизопойкилоцитоза, полихромазии, фрагментации, базофильной пунктации, многочисленных нормобластов в периферической крови. Число ретикулоцитов обычно невысоко в виду массивной деструкции эритроидных предшественников в костном мозге. Костный мозг гиперклеточный, с выраженной гиперплазией эритроидного ростка с бедно гемоглобинизированными нормобластами.

Без заместительной терапии среднее содержание Hb составляет 50-60 г/л у гомозигот по β^0-талассемии, и несколько выше - около 70 г/л у гомозигот по β^+-талассемии. Относительное содержание Hb A_2 варьирует в значительных пределах, Hb F всегда повышено и может составлять до 98% от общего Hb.

- Малая форма β-талассемии. Гетерозиготы по β^+-талассемии как правило бессимптомны, Hb на нижней границе нормы, гетерозиготы по β^0-талассемии имеют анемию 1 степени. Эритроцитарные индексы MCV и MCH снижены до типичного значения в 60-70 фл (норма 85-92 фл) и 20-25 пг (норма 27-32 пг), соответственно. Гематологические характеристики включают также микроцитоз, гипохромию, анизопойкилоцитоз с мишеневидностью и базофильной пунктацией эритроцитов периферической крови, и легкую эритроидную гиперплазию в костном мозге. Увеличение селезенки редко и обычно весьма незначительно. Диагностическим тестом является количественная оценка соотношения типов гемоглобина (фракции гемоглобина): Hb A_2, который как правило в 2 раза выше нормы (норма 2-3,5%), Hb F слегка повышен в половине случаев до ≤5%. *In vitro* биосинтез цепей глобина выявляет дефицит β цепей, α/β соотношение 1,5-2,0 (норма 0,9-1,1). Крайне редко гетерозиготы по β^{++}-талассемии могут иметь нормальные значения Hb F, Hb A_2, MCV и MCH.

- Промежуточная форма β-талассемии – объединяет весь спектр клинических синдромов по тяжести между большой и малой формами β-талассемии. Пациенты с промежуточной формой β-талассемии обычно в состоянии поддерживать содержание Hb в диапазоне 65-90 г/л, имеют гепатоспленомегалию типичную «талассемическую» деформацию плоских костей скелета и могут обходиться без регулярных заместительной трансфузий донорских эритроцитов.

3. Hb Lepore и δβ-талассемия

Гемоглобины с гибридными цепями относятся согласно классификации к группе количественных гемоглобинопатий, ярким представителем которой является Hb Lepore. В процессе негомологичного кроссинговера образуются 2 аномальные хромосомы: Lepore – хромосома с ~7 kb делецией, которая имеет δβ гибридный ген вместо нормальных δ и β генов, и «анти-Lepore» – хромосома, имеющая нормальные δ и β гены и сливной βδ ген между ними. Гомозиготное состояние Hb Lepore может привести к средним или тяжелым трансфузионно-зависимым талассемическим синдромам.

Характеристика основных форм талассемий в зависимости от генетического дефекта представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика форм талассемий

	Генотип	Признаки	тяжесть
Альфа-талассемия			
Бессимптомное носительство	-α/αα, αα/α^Tα	↓ MCV, ↓ MCH	0
Минимальные проявления	--/αα, -α/-α, -α/α^Tα	Анемия 1 ст, ↓ MCV, ↓ MCH	1+
Гемоглобинопатия H	--/-α, --/α^Tα, α^Tα/α^Tα	Анемия 2-3 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, спленомегалия, HbH, часто требуются заместительные трансфузии	2+
Гемоглобинопатия Bart's	- - / - -	Водянка плода, анемия 3 ст., ↓ MCV, ↓ MCH, гепатоспленомегалия, Hb Bart, трансфузионная зависимость с внутриутробного периода	4+
β-талассемия			
Немое носительство	β^{++}/β; β^{+}/β	Незначительное снижение MCV и MCH	0
Малая форма	β^{++}/β^{++}; β^{+}/β^{++}; β^{+}/β^{+}; β^{0}/β	Анемия 1 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, незначительная спленомегалия	0-1

Промежуточная форма	β^{+}/β^{0}; β^{++}/β^{0} или сочетание β^{+}/β или β^{0}/β с трипликацией /квадрипликацией α генов ($\alpha\alpha\alpha$ или $\alpha\alpha\alpha\alpha$) Или β^{+}/β^{+}, β^{+}/β^{0}, β^{0}/β^{0} в сочетании с α-талассемией или с повышенным синтезом γ-глобиновых цепей	Анемия 2-3 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, значительная спленомегалия, гепатомегалия, часто требуются заместительные трансфузии	2-3
Большая форма	β^{0}/β^{0}, β^{0}/β^{+}, β^{0}/β^{+}	Анемия 3 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, значительная спленомегалия, гепатомегалия; трансфузионная зависимость	4+

β^{++} - продукция β-глобиновой цепи незначительно снижена; β^{+} - продукция β-глобиновой цепи значительно снижена; β^{0} - продукция β-цепи полностью отсутствует.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления α-талассемии проявляются с рождения, в тяжелом случае – гемоглобинопатия Bart's – внутриутробно. Пациенты с α-талассемией с минимальными изменениями имеют минимальные клинические проявления в виде бледности, повышенной утомляемости только на фоне интеркуррентных заболеваний.

Гемоглобинопатия Н в клинической картине имеет минимальные признаки гемолиза, сопровождающиеся повышенной усталостью, общим дискомфортом, спленомегалией. При этом степень тканевой гипоксии не соответствует степени снижения гемоглобина, т.к. часть гемоглобина, а именно Hb H, у этих пациентов не участвует транспорте газов. Степень анемии может варьировать от средней до тяжелой в зависимости от генотипа α-талассемия.

Клинические проявления большой формы β-талассемии обычно появляются через 3-6 месяцев, когда развивается тяжелая микроцитарная анемия, легкая желтуха и гепатоспленомегалия. Пациенты с таким заболеванием плохо растут, прогрессирует бледность кожных покровов. У таких пациентов могут возникать сложности с кормлением, появляться раздражительность, повторяющиеся эпизоды повышения температуры тела в связи с гиперметаболическим состоянием или интеркуррентной инфекцией и нарастающее

увеличение размеров живота в связи с увеличением селезенки и печени. В некоторых регионах с ограниченными медицинскими ресурсами клиническая картина у пациентов, не получавших лечения или достаточного количества трансфузий донорских эритроцитов, характеризуется задержкой роста, бледностью, желтухой, слабо выраженной мускулатурой, наружным отклонением голени, гепатоспленомегалией, трофическими язвами на ногах, появлением опухолей вследствие ЭМГ и изменениями скелета из-за экспансии костного мозга. Изменения скелета включают деформацию длинных костей ног и типичную деформацию костей черепа и лица: талассемическое лицо (квадратный череп, выступающие скулы, уплощенная переносица, гипертрофия верхней челюсти с выступающими верхними зубами).

Промежуточная форма β-талассемии может наблюдаться у пациентов, у которых клинические признаки заболевания появляются в более позднем возрасте, развиваются те же проявления, которые выражены в более мягкой форме. В наиболее тяжелых случаях симптомы у пациентов возникают в возрасте от 2 до 6 лет. Хотя такие пациенты могут выжить без регулярных заместительных гемотрансфузий, у них наблюдается задержка роста и развития. Часто встречается гиперплазия эритроидного ростка и экстрамедуллярный гемопоэз (ЭМГ). Его последствия включают характерную деформацию костей лица, остеопороз и патологические переломы длинных костей, образование эритропоэтических тканевых масс, в первую очередь поражающих селезенку, печень, располагаясь паравертебрально и рядом с плоскими костями черепа и таза. Часто возникают трофические язвы на ногах. У пациентов с промежуточной формой β-талассемии развивается перегрузка железом за счет повышения всасывания железа в кишечнике.

Клиническая картина Hb Lepore и δβ-талассемии сходна с таковой промежуточной формы β-талассемии.

Клиническая картина E/β-талассемии варьирует от легкой, аналогичной малой форме β-талассемии, до тяжелой, аналогичной большой форме β-талассемии. Для оценки степени тяжести E/β-талассемии используют специальную оценочную шкалу, представленную в Приложении Г1.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

1. Наличие гипохромии, микроцитоза эритроцитов (снижение MCH, MCV)

Отсутствие дефицита железа, доказанное биохимическими параметрами обмена железа (железо сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом – в пределах референтных значений)

2. Изменение фракций гемоглобина:
   - β-талассемия: повышение фракций HbF и HbA_2;
   - α-талассемия: отсутствие HbF, снижение HbA_2, возможно наличие HbH или HbBart's
   - δβ-талассемия и HbLepore**:** повышение HbF и HbA_2
   - E/β-талассемия: повышение HbF и HbA_2.

Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ) представлены в Приложении Г2.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендован тщательный сбор жалоб у всех пациентов с подозрением на талассемию в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3, 12–14]. (УДД 5 УУР С)

Комментарии: Основные жалобы связаны с проявлениями анемии – бледность кожи и слизистых, слабость, утомляемость. Если в неонатальном периоде заболевание не выявлено, при тяжелых формах талассемии у ребенка, скорее всего, будут наблюдаться отставание в физическом развитии, плохой аппетит и другие неспецифические симптомы анемии, которые могут сопровождаться увеличением селезенки и печени.

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендован тщательный сбор семейного анамнеза, включая расспрос о наличии в семье детей или взрослых с аналогичным заболеванием, возрасте появления первых симптомов заболевания, в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)
- В случае, если не доступны результаты предварительного скрининга, рекомендовано обследование родителей пациента для исключения носительства талассемии в связи с генетической природой заболевания (Количественная оценка соотношения типов гемоглобина (фракции гемоглобина)) [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендовано физикальное обследование в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3,12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, измерение роста и массы тела, измерение окружности головы, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, наличие неспецифических признаков анемии, увеличение селезенки и печени, любые признаки нарастания костной массы или изменение внешнего вида костей лицевого скелета.

Физическое развитие низкое. Задержка роста происходит почти всегда у пациентов большой талассемией. Значительное замедление роста наблюдается в росте, росте сидя, весе, а также в ширине плеч и ширине бедер. После 4-летнего возраста темпы роста заметно снижаются относительно нормальных показателей. Костный возраст часто задерживается после 6-7 лет. Задержка роста становится серьезной из-за нарушения пубертатного скачка роста. Ключевые факторы, способствующие замедлению роста у пациентов с талассемией, включают хроническую анемию, трансфузионную перегрузку железом и хелатную токсичность [14].

- При оказании помощи пациентам с талассемией рекомендовано тщательно отслеживать симптомы увеличения и размер селезенки при проведении физикального осмотра для своевременного выявления спленомегалии и коррекции тактики терапии [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боль в верхнем квадранте живота или чувство быстрого насыщения, явлениями гиперспленизма. Тяжелая спленомегалия приводит к риску возможного разрыва селезенки.

Лейкопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма приводит к клиническим проблемам (например, рецидив бактериальной инфекции или кровотечение). Спленомегалия, возникшая вследствие неадекватного проведения заместительной трансфузионной терапии, может быть обратимой.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Для подтверждения диагноза необходимо оценить клинические проявления и данные лабораторных методов исследования:

- Всем пациентам с подозрением на талассемию в целях дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза рекомендовано выполнение общего (клинического анализа) крови развернутого (на автоматическом гематологическом анализаторе), и просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии

эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов (микроскопия мазка крови) [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: у пациентов с талассемией обычно наблюдается снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), снижение среднего объема эритроцитов (MCV). В мазке крови обнаруживаются микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз (спикулизированное каплеобразование и продолговатые клетки), наличие мишеневидных клеток и нормобластов. Число нормобластов (ядерных эритроцитов) связано со степенью выраженности анемии и значительно увеличивается после спленэктомии. В целом эти нарушения морфологической структуры и характеристик эритроцитов сходны для разных форм талассемии, включая сонаследование с аномальными гемоглобинами, например, HbE/β-талассемия [3, 14, 15]. *Степень выраженности морфологических изменений зависит от степени тяжести талассемии. Трансфузионно зависимые формы талассемии характеризуются глубоким снижением концентрации общего гемоглобина в крови (<70 г/л), MCV >50 и <70 фл и MCH >12 и <20 пг. Трансфузионно независимые формы талассемии характеризуется содержанием общего гемоглобина в крови выше 70 г/л, MCV от 50 до 70 фл и MCH от 16 до 24 пг.*

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендована количественная оценка соотношения типов гемоглобина (выявление типов гемоглобина) методом электрофореза (капиллярного электрофореза) или методом высоко эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в целях установления и дифференциации диагноза [3, 12–14, 165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Применение капиллярного электрофореза повышает специфичность диагностики. Несмотря на то, что стоимость исследований снизилась, это еще не повсеместно применимая практика [2, 3] .

- Рекомендуется всем больным с подозрением на талассемию исследование сывороточных показателей обмена железа (исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом) в комплексе с основными биохимическими показателями, характеризующими функцию печени и почек (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение уровня щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови,

исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови), с целью дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией, оценки наличия тканевой перегрузки железом, определения активности гемолитического процесса [165, 167]. (УДД 5, УУР С)

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования глобиновых генов (выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина) в целях установления диагноза и определения прогноза заболевания [12, 14, 16–21, 165]. (УДД 3, УУР В)

Комментарии: в связи с крайне высокой частотой встречаемости сочетанных аномалий глобиновых генов целесообразно исследование обоих α-глобиновых генов и β-глобинового гена различными методами для выявления как точечных мутаций, так делеций/вставок различной протяженности, что позволит правильно оценить прогноз заболевания.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с талассемией, имеющим лабораторные маркеры тканевой перегрузки железом, рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме Т2* органов брюшной полости (печени) в целях своевременной диагностики осложнений проводимой гемотрансфузионной терапии [23]. (УДД 1 УУР В)

- Всем пациентам с талассемией, имеющим лабораторные маркеры тканевой перегрузки железом, рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме Т2* сердца в целях своевременной диагностики осложнений проводимой гемотрансфузионной терапии [22]. (УДД 2 УУР С)
- Всем пациентам с диагностированной талассемией рекомендуется ультразвуковое исследование печени и селезенки в целях своевременного выявления гепатомегалии и спленомегалии, а также для коррекции тактики лечения [14, 24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: пациентам старше 18 лет с впервые установленным диагнозом талассемии и с ранее установленным диагнозом талассемии при переходе во взрослую сеть необходимо ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для своевременной диагностики органомегалии и экстрамедулярных очагов кроветворения.

Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боль в верхнем квадранте живота или чувство быстрого насыщения, явлениям гиперспленизма. Тяжелая спленомегалия приводит к риску возможного разрыва селезенки.

Лейкопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма приводит к клиническим проблемам (например, рецидив бактериальной инфекции или кровотечение). Спленомегалия, возникшая вследствие проведения неадекватной трансфузионной терапии, может быть обратимой.

- Рекомендуется всем взрослым (18 лет и старше) пациентам с впервые установленным диагнозом талассемии и пациентам с ранее установленным диагнозом талассемии при переходе во взрослую когорту проводить МРТ или КТ-исследование для своевременного выявления паравертебральных очагов экстрамедуллярного кроветворения, требующих редукции в целях профилактики развития неврологических осложнений вследствие компрессии нервных стволов и корешков спинного мозга [168, 169] (УДД 4, УУР С).
- Рекомендуется всем взрослым пациентам с талассемией при подозрении на развитие фиброза/цирроза печени проводить эластометрию печени, а также магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием для своевременной диагностики цирроза печени, наличия портальной гипертензии, исключения гепатоцеллюлярной карциномы [165, 170] (УДД 5, УУР С).

2.5 Иные диагностические исследования

Скрининг на гемоглобинопатии

- Для выявления носителей талассемии в рамках системы здравоохранения рекомендован популяционный скрининг [3, 13–15, 25–41] . (УДД 1, УУР В)

Комментарии: Идентификация родителя-носителя, обычно матери, с последующим обследованием партнера позволяет идентифицировать пары, подверженные риску рождения больного ребенка. По итогам консультации они могут сделать осознанный выбор относительно пренатальной диагностики и прерывания беременности по причине отклонений у плода. Эффективное предоставление этой услуги привело к значительному сокращению в нескольких странах числа новорожденных с соответствующими заболеваниями [3, 13–15, 25–41].

В большинстве случаев детей с большой формой β-талассемии идентифицируют с помощью одного и того же скринингового теста, и ранняя диагностика может снизить заболеваемость, связанную с развитием поздних осложнений талассемии [27–32].

Подход к скринингу талассемии зависит от частоты конкретных мутаций в регионе, имеющихся ресурсов, культурных и религиозных особенностей. Информирование и просвещение населения, расширенный семейный скрининг, добрачный скрининг и генетическое консультирование, пренатальная диагностика и планирование семьи относятся к числу стратегий, обычно применяемых в программах скрининга [14, 15].

- В районах с высокой частотой талассемии рекомендуется проведение универсального скрининга новорожденных как для α -, так и для β-талассемических расстройств в целях раннего начала терапии и предотвращения развития осложнений [12–14] . (УДД 5, УУР С)

- Всем взрослым пациентам с талассемией, перенесшим спленэктомию и/или имеющим тромботические осложнения в анамнезе, рекомендуется исследование состояния свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови, тромбоэластометрия) и молекулярных маркеров наследственной тромбофилии (определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена) в V факторе свертывания, определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы) для своевременной диагностики и коррекции гиперкоагуляционного синдрома с целью профилактики развития тромбоэмболических осложнений заболевания [171, 172] (УДД 4, УУР С).

Диагностика осложнений заболеваний и терапии

- Рекомендована пациентам с талассемией систематическая диагностика основных проявлений, осложнений заболевания и терапии в целях их своевременного выявления и коррекции [3, 12–15, 42–44, 164-166] (см. также раздел 5.2 Диспансерное наблюдение и приложение А3.2):
  - нарушений роста и развития [45, 164-166] (УДД 2, УУР В);
  - кардиологических осложнений [12–15, 22, 46, 47, 164-166](УДД 2, УУР В);
  - эндокринных нарушений [3, 12–15, 48, 49, 164-166](УДД 2, УУР В);
  - нарушений функции печени [23, 164-166](УДД 1, УУР В);

- инфекционных осложнений [50–53](УДД 2, УУР В);
- остеопороза [54, 55](УДД 3, УРР С);
- состояния полости рта [1, 3, 12–14, 56, 57, 164-166] (УДД 2, УУР В);
- нарушений слуха и зрения [58–63, 164-166](УДД 2 УУР В);
- нарушений работы почек [64–67,164-166]. (УДД 3, УУР В)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Как и при других хронических заболеваниях, пожизненно требующих существенных медицинских вмешательств, на благополучие пациента влияют не только технические аспекты, но и способы оказания медицинской помощи. Ориентация на заботу о пациенте является одним из важнейших факторов, и медицинские организации должны особое внимание уделять минимизации отрицательного влияния медицинской помощи на учебу, работу и семейную жизнь пациентов, позволяя им вести максимально возможно активный и нормальный образ жизни. Такая медицинская помощь может существенно улучшить выживаемость за счет повышения уровня приверженности сложным режимам лечения [68–71].

3.1 Немедикаментозная терапия

Следует подчеркнуть, что клинический фенотип талассемии не может быть точно предсказан на ранних стадиях и пациент должен наблюдаться на предмет наличия у него клинических признаков, указывающих на необходимость начала трансфузий, а также на наличие осложнений, связанных с трансфузиями.

- Всем пациентам с талассемией рекомендовано соблюдение здорового образа жизни: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ) [3, 12–15, 43, 44, 72, 73]. (УДД 3, УУР В)

Комментарии: пациенты с малой формой β-талассемии, α-талассемией с минимальными проявлениями и здоровые носители талассемии не требуют лечения, здоровый образ жизни позволит организму самостоятельно компенсировать генетический дефект. Пациенты с тяжелыми клиническими формами талассемии нуждаются не только в здоровом образе жизни, но и в специальном лечении [74–77].

- Для всех пациентов с любой формой талассемии в любом возрасте рекомендована двигательная активность – занятия физкультурой, спортом (без участия в

соревнованиях), что позволит максимально поддержать минерализацию костей скелета, особенно при среднетяжелых и тяжелых клинических формах талассемии [12–14, 72, 78–81]. (УДД 3, УУР В)

3.2 Трансфузионная и хелаторная терапия

- Пациентам с ТНЗТ формами талассемии (промежуточной формой β-талассемии и другими клинически схожими формами талассемии) трансфузионная терапия рекомендована при снижении гемоглобина менее 60 г/л, при сопутствующих инфекциях, при проведении хирургических операций, на время беременности, при выраженной задержке роста, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбозам, появлению тяжелых костных деформаций [3, 12–15]. (УДД 5, УУР С)
- Пациентам с установленным (подтвержденным лабораторно, в том числе молекулярно-генетически) диагнозом ТЗТ формы талассемии (большая форма β-талассемии, гемоглобинопатия Н тяжелой степени и Е/β-талассемия тяжелой степени) рекомендовано начать заместительную терапию лейкодеплетированной (лейкоредуцированной) эритроцитной взвесью по индивидуальному подбору донора [3, 12–15, 165]:
  - Hb меньше 70 г/л в 2 определениях, интервал между определениями более 2 недель (исключая все другие предрасполагающие факторы, такие, как инфекции);
  - Hb >70 г/л, но отмечаются: значимые симптомы анемии, изменения костей лицевого скелета, задержка роста, патологические переломы, экстрамедуллярный гематопоэз (УДД 5, УУР С).

Комментарии: решение о начале регулярных трансфузий принимается лечащим врачом в медицинской организации федерального уровня, специализирующейся на оказании медицинской помощи пациентам с талассемией, или по итогам консультации с ним (перечень таких медицинских организаций – см. раздел 6. Организация оказания медицинской помощи). Цель регулярных трансфузий донорских эритроцитов – обеспечить нормальный рост и развитие пациента, эффективное подавление внутри костномозгового и вне костномозгового кроветворения, хорошую работоспособность [165].

- Пациентам с ТЗТ формами талассемии настоятельно рекомендованы регулярные трансфузии лейкодеплетированной эритроцитной взвеси по индивидуальному подбору донора в течение всей жизни, проводимые обычно каждые две - пять

недель, для поддержания претрансфузионного гемоглобина в крови выше 90-105 г/л. Такой режим трансфузионной терапии способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет избыточную активность костного мозга у большинства пациентов и минимизирует накопление железа [12–14, 24, 165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: более высокий претрансфузионный уровень гемоглобина в крови в 110-120 г/л может быть целесообразным для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими патологическими состояниями, а также для тех пациентов, у которых не удалось достичь достаточного подавления избыточной активности костного мозга. Хотя более короткие интервалы между переливаниями могут снизить общие потребности пациентов в трансфузионной терапии, при выборе интервалов необходимо учитывать другие факторы, такие, как режим работы, график учебы и другие аспекты образа жизни пациентов.

- Для программной заместительной терапии рекомендовано использовать индивидуально подобранную лейкодеплетированную и облученную эритроцитную взвесь для снижения риска различных посттрансфузионных реакций (осложнений) (лихорадка, ЦМВ-инфекция, аллоиммунизация) [12–15,82–88,165]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется нормотрансфузионный режим заместительной программной терапии эритроцитной взвесью, т.е. содержание Hb после трансфузии должно составлять не более 130 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной взвеси 20-30 мл/кг, кратность — каждые 2 - 5 нед. [12–15, 165](УДД 5, УУР С)

- Перед первой трансфузией эритроцитной взвеси рекомендовано выполнение следующих исследований в целях минимизации рисков аллоиммунных осложнений, выявления инфицированности вирусами гепатита В и С, ВИЧ, оценки степени перегрузки железом за счет повышенного всасывания железа в кишечнике при длительно существующей глубокой анемии [12–14, 91–93, 165]:
  - определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) и определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Kidd, Duffy (полный расширенный фенотип и генотип эритроцитов (C, c, D, E, e, K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, Kpa, Kpb, MNS, Lewis);
  - анализ крови биохимический общетерапевтический и исследование уровня ферритина в крови);

- исследования на гепатит B, C и ВИЧ - определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови. (УДД 5, УУР C)

Комментарии: предполагается, что генотипирование β-глобина и α-глобина ранее уже было выполнено при постановке диагноза. Если нет, они должны быть проведены, по возможности, до проведения первой трансфузии.

- На фоне заместительной трансфузионной терапии в целях оценки эффективности и безопасности терапии, своевременной ее коррекции рекомендован контроль состояния пациента с выполнением следующих исследований [12–14, 91–95, 164-166]:
  - общий (клинический) анализ крови с подсчетом тромбоцитов и нормобластов перед каждой трансфузией;
  - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) перед каждой трансфузией с определением специфичности антиэритроцитарных антител (при их выявлении);
  - определение основных групп по системе AB0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) и определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, Kidd - 1 раз в год;
  - исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС/НЖСС), исследование насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови - 1 раз в 6-12 мес. (УДД 5, УУР C).

3.3 Лекарственная терапия

- Рекомендовано инициировать хелаторную терапию деферазироксом** пациентам в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-зависимыми формами талассемии при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 7 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме T2*), при трансфузионно-независимых формах талассемии при наличии

лабораторной картины перегрузки железом и/или при значении концентрации железа в паренхиме печени > 5 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме Т2*) [1, 3, 12–14, 96, 97, 164-166]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Заместительная терапия эритроцитной взвесью должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией во избежание тяжелого повреждения органов [1, 3, 98–102]. *Рекомендовано отменять хелаторную терапию только при достижении верхней границы возрастной нормы уровня ферритина крови при условии прекращения заместительной трансфузионной терапии и нормализации содержания железа в печени и миокарде, оцененных методом МРТ Т2* (для печени возможно атомно-абсорбционным методом определения содержания железа в сухом веществе биоптата печени) [3, 12–14, 72].*

- В целях профилактики и лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом для взрослых и детей 2 лет и старше рекомендованы следующие варианты хелаторной терапии [164-166]:
  - Деферазирокс**:
    - начальная доза для лекарственной формы таблетка диспергируемая - 20 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сут или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови, при содержании ферритина сыворотки крови менее 500 мкг/л доза снижается до 125-250 мг/сут;
    - начальная доза для лекарственной формы таблеток, покрытых пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сут в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сут), при содержании ферритина сыворотки крови менее 500 мкг/л доза снижается до 90-180 мг/сут [103–106]. (УДД 1, УУР А)

- При проведении хелаторной терапии в целях оценки эффективности и безопасности терапии, своевременной коррекции дозового режима рекомендован контроль состояния пациента с выполнением следующих исследований [1, 3, 12–15, 97, 164-166]:
  - исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС/НЖСС), исследование

насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови - каждые 3 мес при подборе дозы хелатора (V03AC Железосвязывающие препараты), далее каждые 6-12 мес;

- исследование протеинурии (определение белка в моче) – до начала терапии, еженедельно на этапе подбора дозы или ее эскалации;
- исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) - до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес; пациентам с СКФ <40 мл/мин деферазирокс** противопоказан.
- анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой функции печени и почек - до начала хелаторной терапии, каждые 2 недели на этапе подбора дозы или ее эскалации, далее 1 раз в 1-3 мес.;
- МРТ в режиме Т2* печени и миокарда - 1 раз в год;
- Тональная аудиометрия до начала терапии и 1 раз в 12 месяцев.

(УДД 5, УУР С);

- Пациентам с трансфузионно-зависимой формой талассемии при наличии паравертебральных экстрамедуллярных очагов кроветворения рекомендована циторедуктивная терапия #гидроксикарбамидом** в дозе от 7,5 до 20 мг/кг/сутки [165]. (УДД 5, УУР С).

*Комментарий: эффект #гидроксикарбамида** реализуется вследствие стимуляции ситзеза фетального гемоглобина и уменьшения дисбаланаса между альфа- и не-альфа- глобиновыми цепями, что приводит к повышению эффективности и снижению интенсивности эритропоэза. Дополнительный циторедуктивный эффект #гидрокскарбамида** приводит к уменьшению объема экстрамедуллярных очагов гемопоэза.*

- Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой формой талассемии, при невозможности поддержания режима гемотрансфузий, необходимого для достижения целевых концентраций гемоглобина (вследствие аллоиммунизации на фоне множественных гемотрансфузий, наличия Кумбс-позитивной гемолитической анемии, в том числе у спленэктомированных пациентов), рекомендована терапия препаратом луспатерцепт начальной дозе 1 мг/кг каждые 3 недели; при отсутствии ответа в течение 6 недель дозу увеличить до 1,25 мг/кг (не следует увеличивать дозу выше максимальной дозы 1,25 мг/кг 1 раз в 3 недели) [107–110, 164-166]. (УДД 2, УУР В).

Комментарий: Эффективность и безопасность луспатерцепта у взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией изучена в рандомизированном, двойном слепом исследовании Фазы 3 BELIEVE [109]. Эффективность и безопасность луспатерцепта у взрослых пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией изучена в рандомизированном, двойном слепом исследовании Фазы 2 BEYOND [110].

Учитывая малый практический опыт использования луспатерцепта в России, инициация терапии и коррекция дозового режима должна проводиться только в одном из федеральных центров.

Первые результаты исследования эффективности и безопасности применения луспатерцепта у детей 12 лет и старше показали аналогичный взрослым пациентам профиль эффектиности и безопасности [111].

3.4 Спленэктомия

- Рекомендована пациентам с ТЗТ формами талассемии в случае, если ежегодные потребности в трансфузионной терапии у пациента повысились в 1,5 раза, при отсутствии других причин для повышенного потребления крови (к таким причинам относятся новые аллоантитела, инфекции и изменения в гематокрите перелитых единиц крови). Для пациентов, у которых претрансфузионный уровень гемоглобина в крови поддерживается приблизительно на уровне 100 г/л, это повышение потребности в гемотрансфузиях составляет потребление более 200-220 мл эритроцитов (предполагая, что гематокрит перелитых клеток составляет 75%/кг/год). Также следует учитывать уровень перегрузки железом [3, 12–14, 112, 113, 164-166]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: пациентам с промежуточной и большой формами β-талассемии может требоваться проведение спленэктомии. Однако адекватно проводимое лечение после постановки диагноза может предотвратить развитие гиперспленизма, что, соответственно, снизит необходимость в спленэктомии [114, 164].

Для пациентов, получающих эффективную хелаторную терапию, несмотря на повышение потребности в трансфузионной терапии, проведение спленэктомии может быть не обязательным. Несмотря на то, что после спленэктомии общий объем железа в организме снижается, железо перераспределяется и накапливается в печени, сердце и других органах, и, если не будут введены эффективные протоколы хелатирования, концентрация железа в этих органах возрастет и может привести к жизнеугрожающим нарушениям функции этих органов [115, 116].

До принятия решения о проведении спленэктомии в такой ситуации, следует перевести пациента на несколько месяцев на адекватную гемотрансфузионную программу, а затем провести переоценку его состояния.

- Не рекомендуется проведение спленэктомии у детей в возрасте до 5 лет из-за повышенного риска развития сепсиса [12–14, 117]. (УДД 5, УУР С)
- Вакцинопрофилактика. Перед проведением спленэктомии всем пациентам детского возраста рекомендуется вакцинация в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций [164-166]. (УДД 5, УУР С)

3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК, трансфузия гемопоэтических клеток) рекомендована для пациентов в раннем возрасте или до развития осложнений, связанных с перегрузкой железом. Однако окончательное решение должно основываться на оценке относительных преимуществ и недостатков ТГСК и традиционной терапии, что требует от врачей, пациентов и их семей взвесить результат и возможные риски каждого метода лечения [13, 14, 118, 164-166]. (УДД 3 УУР В)

*Комментарии: Источником гемопоэтических стволовых клеток может быть как костный мозг, так и периферическая кровь. ТГСК от HLA-идентичных сиблингов (братьев или сестер) все более широко применяется в лечении гемоглобинопатий. С 1981 года был приобретен большой клинический опыт в результате более чем 1500 ТГСК, проведенных в различных центрах мира. За это время ряд факторов – применение циклоспорина**, внедрение протоколов десенсибилизации, совершенствование режимов кондиционирования (треосульфан**) и профилактики осложнений, более эффективное лечение цитомегаловирусной инфекции, усовершенствованные асептические методики и развитие системной антибиотической терапии – привели к выдающимся достижениям в результатах проведения ТГСК* [118–122].

Были выделены три класса пациентов на базе описанных ниже факторов риска, которые, как было выявлено, оказывают значительное влияние на результаты трансплантации:

- *неадекватная хелаторная терапия;*
- *наличие фиброза печени;*
- *гепатомегалия* [123].

Пациенты I класса не обладают вышеуказанными характеристиками, пациенты II класса обладают одной или двумя характеристиками, а у пациентов III класса присутствуют все три характеристики.

Среди детей с талассемией, относящихся к I классу, которым была проведена ТГСК на начальных стадиях болезни, вероятность общей и безрецидивной выживаемости составляет 93% и 91%, соответственно, с 2% риском отторжения и 8% риском связанной с трансплантацией смертности.

У пациентов II класса отмечается 87% вероятность общей выживаемости и 83% шансов на безрецидивную выживаемость, с 3% риском отторжения и 15% риском смертности, не связанной с отторжением, тогда как пациенты III класса имеют 79% вероятность общей выживаемости и 58% шансов на безрецидивную выживаемость, с 28% риском отторжения и 19% риском смертности, не связанной с отторжением (Центры, проводящие трансплантацию пациентам с подобными характеристиками, отмечают аналогичные результаты [124])

*В случае с пациентами III класса назначение режима, содержащего менее 200 мг/кг циклофосфамида**, приводит к значительному снижению смертности, связанной с проведением трансплантации, однако в то же время повышает риск отторжения трансплантата.*

Среди взрослых пациентов (возраст старше 16 лет) вероятность общей выживаемости после проведения ТГСК составляет 66% с 62% вероятностью излечения, 35% шансов связанной с проведением ТГСК смерти и 5% вероятностью возвращения к талассемическому претрансплантационному состоянию.

HLA-совместимые доноры сиблинги

Общая применимость ТГСК ограничена доступностью родственного HLA-совместимого донора. Имеется шанс 1 к 4 в отношении того, что любой данный сиблинг будет HLA-идентичным, а вероятность того, что пациент с талассемией будет иметь HLA-идентичного донора сиблинга, различается в зависимости от размера семьи.

Трансплантация от совместимых доноров, не являющихся родственниками

К сожалению, число осложнений, сопровождающих ТГСК при использовании совместимых неродственных доноров, в целом более высокие, чем при родственных совместимых. Использование современных протоколов ТГСК может снизить число осложнений до приемлемого уровня при условии, что пациент получал адекватную терапию до принятия решения о трансплантации (т.е. пациент относится к 1 классу).

Смешанный химеризм

Персистенция остаточных гематопоэтических клеток хозяина, обычно называемая смешанным химеризмом, часто встречается после ТГСК при β-талассемии [124]. *Снижение дозы бусульфана** или циклофосфамида** для режимов кондиционирования, приводит к высоким уровням смешанного химеризма, что является фактором риска отторжения трансплантата. Ни у одного из пациентов, у которых отмечалась полный донорский химеризм, не произошло отторжение трансплантата, тогда, как у 29% пациентов со смешанным химеризмом трансплантат отторгался в течение двух лет после ТГСК. Несмотря на это, отмечалось состояние долгосрочного (более 2 лет) устойчивого смешанного химеризма после успешной ТГСК при талассемии.*

***Подготовка к ТГСК**: десенсибилизирующая терапия, максимально эффективная хелаторная терапия для снижения токсичности ТГСК.*

3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови рекомендована только пациентам раннего возраста с небольшой массой тела в связи с ограниченным числом CD34+ клеток в собранной пуповинной крови [13, 125–128]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: в последнее время значительное внимание уделяется применению стволовых клеток, полученных из пуповинной крови во время родов. Есть несколько возможных преимуществ данного источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Во-первых, ГСК могут быть легко получены при рождении, зачастую в достаточном объеме для проведения трансплантации – для избежания заготовки ГСК донора в более позднем возрасте. Во-вторых, было сделано предположение о том, что реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) может быть менее тяжелой, если ГСК получены из пуповинной крови. В-третьих, регулярный сбор клеток пуповинной крови во время всех родов обеспечит более широкий пул доноров для ТГСК. Во многих случаях, количество полученных гемопоэтических стволовых клеток недостаточно для приживления взрослому реципиенту.

3.6 Обезболивание

- Пациентам с талассемией рекомендована немедикаментозная профилактика костного болевого синдрома путем соблюдения активного образа жизни и, при необходимости, медикаментозная терапия [73]. (УДД 4, УУР С)

3.7. Диетотерапия

Диетотерапия не предумотрена.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Психосоциальная реабилитация при талассемии

Как хроническое, пожизненное и ограничивающее заболевание - талассемия сопровождается многочисленными и тяжелыми испытаниями [129]. Наряду с соматическими симптомами талассемии и ее влиянием на семью, отношения, эмоциональное благополучие и качество жизни, ребенок или взрослый с талассемией должен справляться с инвазивными, сложными и затратными процедурами, частыми посещениями медицинских организаций и пожизненной зависимостью от врачей.

- Рекомендовано всем пациентам с талассемией предоставить доступ к специализированным службам психологической поддержки, при подозрении на психологические трудности – прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный (только после обсуждения и согласования этого вопроса с пациентом) [13, 69, 72, 130–132, 164-166] (УДД 2, УУР В)

- В целях повышения психологического благополучия и приверженности лечению всем пациентам с талассемией рекомендована групповая психотерапия - участие в специализированных группах поддержки [12–14]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендовано вовлечение пациентов и его семьи в процессы выбора и адаптации режимов лечения всегда, когда это возможно, в целях повышения психологического благополучия, приверженности и эффективности лечения [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Внесению изменений в лечение всегда должно предшествовать всестороннее обсуждение, а обоснование и соответствующие причины должны быть подробно разъяснены. Терапия должна учитывать уровень развития пациента, структуру его семьи, культурные особенности восприятия болезни и лечения, социальный контекст и повседневные потребности. У пациентов должен быть доступ к информации о вариантах терапии, в том числе об относительных преимуществах или недостатках и потенциальных последствиях несоблюдения назначенного режима лечения (информация для пациентов представлена в приложении В). Чтобы наглядно продемонстрировать пациентам важность соблюдения назначенного режима лечения, их следует вовлекать в

процесс мониторинга собственного прогресса, например, уровня ферритина и результатов количественной оценки содержания железа в тканях с применением визуализирующих методов исследования. В некоторых случаях на начальных этапах адаптации нового режима лечения целесообразно увеличить частоту обследований [129, 133–135].

- Рекомендовано планирование перевода пациента с талассемией из службы оказания помощи детям в службу оказания помощи взрослым пациентам начинать за несколько лет, обучая подростка биологическим, медицинским и психосоциальным аспектам талассемии и вырабатывая у него/нее навыки, необходимые для ответственной и независимой заботы о собственном здоровье в целях повышения психологического благополучия и качества жизни пациента [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: после перевода целесообразно обеспечить регулярное обследование взрослых пациентов (см. 5.2 Диспансерное наблюдение), это позволит убедиться, что пациенты получают оптимальную медицинскую и психосоциальную помощь [136].

4.2 Медицинская реабилитация

- В целях повышения качества жизни всем пациентам с талассемией рекомендована медицинская реабилитация в соответствии с принципами реабилитации имеющихся у пациента осложнений заболевания и полученным объемом лечения [137–144]. (УДД 5 УУР С)

4.3 Санаторно-курортное лечение

- Всем пациентам с талассемией рекомендовано санаторно-курортное лечение в целях повышения качества жизни пациента и восстановления состояния пациента, в соответствии с принципами санаторно-курортного лечения имеющихся у пациента осложнений заболевания и полученным объемом лечения [141, 145, 146] (УДД 5 УУР С)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика осложнений

- Рекомендована в целях профилактики развития инфекционных осложнений, в том числе отдаленных, вакцинация как минимум против вирусного гепатита В, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, менингококковой

инфекции и гриппа в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [14]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендован постоянный контроль осложнений у пациентов с талассемией в целях повышения выживаемости пациентов [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Постоянный контроль осложнений и их своевременное лечение, в тех случаях, когда это возможно, идет параллельно с организацией регулярных трансфузий и хелаторной терапией на протяжении всей жизни пациента.

- Для снижения риска развития инфекционных осложнений рекомендуется контролировать степень перегрузки железом и проводить адекватную хелаторную терапию [12–14, 147–149]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: перегрузку железом печени следует оценивать с использованием неинвазивной стратегии, основанной сочетанном использовании результатов исследования уровня ферритина в крови и данных МРТ в режиме Т2 печени* [150–153] *(см. 5.2 Диспансерное наблюдение)*.

5.2 Диспансерное наблюдение

- Начиная с 3-месячного возраста и до установления клинического фенотипа рекомендованы визиты к врачу-гематологу или врачу детскому онкологу-гематологу не реже одного раза в месяц. Необходимо отслеживать любые проблемы с питанием, инфекции, случаи плохого самочувствия и задержку развития. Обследование включает в себя оценку роста, нарастания костной массы (включая измерение окружности головы) и гепатоспленомегалии. Уровень общего гемоглобина в крови следует проверять как минимум один раз в месяц [3, 12–15, 72]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: после постановки диагноза пациенты должны регулярно обследоваться по месту жительства и поддерживать связь со специализированным Федеральным центром.

- В целях своевременного выявления и коррекции осложнений заболевания и терапии рекомендовано соблюдать график осмотров врачей-специалистов и выполнения диагностических исследований в рамках диспансерного наблюдения пациента, представленный в приложении А3.2 [3, 12–15, 72]. (УДД 5, УУР С)

6. Организация оказания медицинской помощи

После подтверждения диагноза, выбора лечебной тактики, пациент передается под диспансерное наблюдение врача-гематолога или врача-детского онколога-гематолога по месту жительства. Также необходимо рассмотреть возможность консультации пациента в одном из Федеральных центров, оказывающих специализированную помощь пациентам с талассемией.

Терапия проводится длительно/пожизненно. Пациенты и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможными осложнениями самого заболевания и проводимой терапии, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Плановая госпитализация в дневной или круглосуточный стационар для планового переливания эритроцитной взвеси.
2) Плановая госпитализация в круглосуточный стационар для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после принятия решения о проведении данной процедуры.
3) Плановая госпитализация в дневной стационар для проведения обследования по перегрузке железом при невозможности проведения обследования в амбулаторных условиях (например, проведение МРТ в режиме Т2* под общей анестезией).

Несмотря на то, что большая часть терапии талассемии проводится в плановом порядке, существуют состояния, требующие экстренной госпитализации.

Показания к экстренной госпитализация в круглосуточный стационар:

1) Сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма
2) Сепсис – в том числе после спленэктомии
3) Венозная тромбоэмболия
4) Остеопоротический перелом
5) Желчнокаменная болезнь
6) Декомпенсация хронической печеночной недостаточности – цирроз, вирусный гепатит

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) стабилизация состояния;
2) улучшение общего самочувствия;
3) повышение концентрации гемоглобина в крови до 115-125 г/л.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Кардиологические осложнения при талассемии

При отсутствии эффективной хелаторной терапии многие пациенты подвергаются железоиндуцированным нарушениям в миокарде, приводящим к сердечной недостаточности, аритмиям, прогрессивной застойной сердечной недостаточности или внезапной смерти [150, 154]. Основой кардиологической терапии должна быть агрессивная хелаторная терапия для быстрого противодействия токсичности железа и прогрессивного удаления излишних отложений железа [155].

Сердечная дисфункция, связанная с перегрузкой железом, обычно развивается через несколько лет [156] К сожалению, сердечный клиренс железа является чрезвычайно медленным процессом, часто требующим 3 или более лет [157]. Таким образом, предотвращение накопления железа в сердце и раннее распознавание доклинического заболевания (с помощью МРТ T2*) имеют гораздо большую вероятность успеха, чем ожидание появления изменений на ЭКГ или клинических признаков сердечной дисфункции или клинических симптомов [158, 159].

Печень при талассемии

В норме около 1/3 запасов железа (ферритин и гемосидерин) в организме находится в печени. Около 98% печеночного железа обнаруживается в гепатоцитах, которые составляют до 80% общей массы печени; оставшиеся 1,5-2% общего печеночного железа обнаруживаются в ретикулоэндотелиальных клетках, эндотелиальных клетках, клетках желчных протоков и фибробластах. Прогрессивное увеличение запасов железа сопровождается клеточной токсичностью. Железо также имеет прямое влияние на синтез коллагенов и/или деградацию и изменение в микросомальных ферментах.

Печень играет центральную роль в гомеостазе железа. У пациентов с талассемией при отсутствии сопутствующих факторов предельное значение концентрации железа в печени для развития фиброза составляет приблизительно 16 мг/г сухой массы печени [150]. Содержание железа в веществе печени определяется как методом МРТ в режиме T2*, так и при гистологическом исследовании биоптата, предпочтение следует отдавать неинвазивному методу.

Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения являются одними из наиболее распространенных осложнений β-талассемии. Несмотря на раннее назначение соответствующей хелаторной терапии, могут сохраняться такие проблемы, как задержка роста, полового развития,

нарушение углеводного обмена, гипотиреоз, гипопаратиреоз и нарушение функции деторождения [160–162]. Пациенты с талассемией нуждаются в регулярном наблюдении со стороны специалистов на предмет наличия эндокринных осложнений (см. Диспансерное наблюдение).

Инфекционные осложнения

Инфекции являются второй наиболее распространенной причиной смерти при ТЗТ формах талассемии [163]. Специалисты, которые принимают участие в оказании помощи при талассемии, должны быть осведомлены в полной мере об этом риске и важности любого вмешательства, которое может его ограничить [160].

Национальный регистр данных по гемоглобинопатиям

При подобных заболеваниях сбор систематических записей обо всех пациентах имеет основополагающее значение для планирования, направления в лечебное учреждение, предоставления услуг и осуществления контроля. Национальный регистр данных по гемоглобинопатиям представляет собой официальную платформу для сбора всех необходимых данных. Он постоянно обновляется и совершенствуется, что максимально повышает его ценность для предоставления и аудита качества медицинских услуг. Каждому пациенту с талассемией необходимо рассказать о Национальном регистре данных по гемоглобинопатиям и попросить у него согласие на включение в этот регистр его данных, в том числе данных о нежелательных явлениях и результатах регулярных обследований. Своевременный ввод данных пациентов, давших на это свое согласие, способствует выполнению многих требований к управлению и аудиту.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
2	Выполнено исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови	Да/нет
3	Выполнено исследование сывороточных показателей обмена железа (исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом)	Да/нет
4	Выполнена количественная оценка соотношения типов гемоглобина методом электрофореза или методом высокой эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при установлении диагноза	Да/нет
5	Выполнено молекулярно-генетическое исследование глобиновых генов (выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина) при установлении диагноза	Да/нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование печени и селезенки	Да/нет
7	Выполнено назначение хелаторной терапии деферазироксом** пациенту в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-зависимой талассемией при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 7 мг/г (по данным МРТ печени в режиме Т2*)	Да/нет
8	Выполнено назначение хелаторной терапии деферазироксом** пациенту в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-независимой формой талассемии при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 5 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме Т2*)	Да/нет
9	Выполнены трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови при наличии показаний	Да/нет

Список литературы

1. Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. // Orphanet J Rare Dis. Orphanet J Rare Dis, 2010. Vol. 5. P. 11.
2. Steinberg M.H. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge University Press, 2001. 1268 p.

3. David J. Weatherall, J. B. Clegg. The Thalassaemia Syndromes, 4th Edition. 4th ed. John Wiley & Sons Limited, 2008.

4. Fucharoen S., Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009. P. 26–34.

5. Weatherall D.J. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia // Blood Rev. Blood Rev, 2012. Vol. 26 Suppl 1, № SUPPL.1.

6. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. Blood, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.

7. Christianson A., Howson C.P., Modell B. March of dimes global report on birth defects.

8. Modell B., Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators // Bull World Health Organ. Bull World Health Organ, 2008. Vol. 86, № 6. P. 480–487.

9. Colah R., Gorakshakar A., Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β-thalassemias and hemoglobin E disorders // Expert Rev Hematol. Expert Rev Hematol, 2010. Vol. 3, № 1. P. 103–117.

10. Сметанина Н.С. Талассемии у детей в России. Расширенное заседание Экспертного Совета Комитета Государственной Думы по охране здоровья по редким (орфанным) заболеваниям [Electronic resource]. 2024. URL: https://nacgenetic.ru/rasshirennoe-zasedanie-ekspertnogo-soveta-po-redkim-orfannym-zabolevaniyam-gd-rf (accessed: 09.05.2024).

11. Sripichai O. et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity // Am J Hematol. Am J Hematol, 2008. Vol. 83, № 6. P. 482–484.

12. Vichinsky, E., Levine, L., Bhatia, S., Bojanowski, J., Coates, T. and Foote, D. (2012) Standards of Care Guidelines for Thalassemia. Children's Hospital and Research Center, Oakland. - References - Scientific Research Publishing [Electronic resource]. URL: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2061526 (accessed: 09.05.2024).

13. Farmakis D. et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia // Hemasphere. Hemasphere, 2022. Vol. 6, № 8.

14. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet] - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308075/ (accessed: 09.05.2024).

15. Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia // Orphanet J Rare Dis. Orphanet J Rare Dis, 2010. Vol. 5, № 1.

16. Ebrahimi M., Mohammadi-Asl J., Rahim F. The worldwide molecular spectrum and distribution of thalassaemia: a systematic review // Ann Hum Biol. Ann Hum Biol, 2021. Vol. 48, № 4. P. 307–312.

17. Bazazzadegan N. et al. The Spectrum of HBB Mutations among 2315 Beta Thalassemia Patients of a Reference Clinic in Tehran-Iran // Hemoglobin. Hemoglobin, 2023. Vol. 47, № 4. P. 147–151.

18. Henderson S.J. et al. Ten Years of Routine α- and β-Globin Gene Sequencing in UK Hemoglobinopathy Referrals Reveals 60 Novel Mutations // Hemoglobin. Hemoglobin, 2016. Vol. 40, № 2. P. 75–84.

19. Da Z.Z. et al. [Rare thalassemia caused by novel nucleotide variants in the globin gene: four case reports and literature review] // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2021. Vol. 42, № 4. P. 313–317.

20. Yang Z. et al. Gene spectrum analysis of thalassemia for people residing in northern China // BMC Med Genet. BMC Med Genet, 2019. Vol. 20, № 1.

21. Dong-Ming L.I., Sheng H.E. Genotypes of thalassemia in children: an analysis of 30 417 cases // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2021. Vol. 23, № 8. P. 841–847.

22. Hosseini-Bensenjan M. et al. Correlation of Serum Ferritin Level with Heart T2 MRI in Transfusion Dependent Thalassemia: a Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Lab. Clin Lab, 2023. Vol. 69, № 6. P. 1063–1070.

23. Sarigianni M. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. Vol. 13, № 1. P. 55-63.e5.

24. Cappellini M.D. et al. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? // Blood Rev. Blood Rev, 2018. Vol. 32, № 4. P. 300–311.

25. Carrier Screening Programs for Cystic Fibrosis, Fragile X Syndrome, Hemoglobinopathies and Thalassemia, and Spinal Muscular Atrophy: A Health Technology Assessment - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37637488/ (accessed: 09.05.2024).

26. Saffi M., Howard N. Exploring the Effectiveness of Mandatory Premarital Screening and Genetic Counselling Programmes for β-Thalassaemia in the Middle East: A Scoping Review // Public Health Genomics. Public Health Genomics, 2015. Vol. 18, № 4. P. 193–203.

27. Zafari M. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β-thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis // Ann Hematol. Ann Hematol, 2016. Vol. 95, № 8. P. 1341–1350.

28. Suwannakhon N. et al. Noninvasive prenatal screening test for compound heterozygous beta thalassemia using an amplification refractory mutation system real-time polymerase chain reaction technique // Hematol Rep. Page Press Publications, 2019. Vol. 11, № 3. P. 65–69.

29. Rostamian H. et al. Prevalence and specificity of red blood cell alloantibodies and autoantibodies in transfused Iranian β-thalassemia patients: A systematic review and meta-analysis // Asian J Transfus Sci. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2022. Vol. 16, № 1. P. 111–120.

30. Zafari M. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β-thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis // Ann Hematol. Ann Hematol, 2016. Vol. 95, № 8. P. 1341–1350.

31. Suwannakhon N. et al. Non-invasive prenatal screening & diagnosis of ß-thalassaemia in an affected foetus // Indian Journal of Medical Research. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2023. Vol. 157, № 5. P. 447–452.

32. Non-invasive prenatal diagnosis of β-thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968552/ (accessed: 09.05.2024).

33. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.

34. Hemoglobinopathies worldwide: present and future - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18991645/ (accessed: 09.05.2024).

35. Weatherall D.J. The global problem of genetic disease // Ann Hum Biol. 2005. Vol. 32, № 2. P. 117–122.

36. Weatherall D. Hemoglobinopathies worldwide: present and future // Curr Mol Med. Curr Mol Med, 2008. Vol. 8, № 7. P. 592–599.

37. Weatherall D.J. The challenge of thalassemia for the developing countries // Ann N Y Acad Sci. New York Academy of Sciences, 2005. Vol. 1054. P. 11–17.

38. Weatherall D.J. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries // Br J Haematol. 2011. Vol. 154, № 6. P. 736–744.

39. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545326/ (accessed: 09.05.2024).

40. Weatherall D.J. The global problem of genetic disease // Ann Hum Biol. 2005. Vol. 32, № 2. P. 117–122.

41. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. Blood, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.

42. Shah F. et al. Relationship between Serum Ferritin and Outcomes in β-Thalassemia: A Systematic Literature Review // J Clin Med. J Clin Med, 2022. Vol. 11, № 15.

43. Goldberg E.K., Lal A., Fung E.B. Nutrition in Thalassemia: A Systematic Review of Deficiency, Relations to Morbidity, and Supplementation Recommendations // J Pediatr Hematol Oncol. J Pediatr Hematol Oncol, 2022. Vol. 44, № 1. P. 1–11.

44. Swe K.M.M. et al. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease // Cochrane Database Syst Rev. Cochrane Database Syst Rev, 2013. Vol. 2013, № 6.

45. Arab-Zozani M. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β-thalassemia Major Patients // Ann Glob Health. Ann Glob Health, 2021. Vol. 87, № 1.

46. Henriksen L.F. et al. Increased iron stores prolong the QT interval - a general population study including 20 261 individuals and meta-analysis of thalassaemia major // Br J Haematol. Br J Haematol, 2016. Vol. 174, № 5. P. 776–785.

47. Patsourakos D. et al. Speckle tracking echocardiography and β-thalassemia major. A systematic review // Ann Hematol. Ann Hematol, 2023.

48. Haghpanah S. et al. The Prevalence of Hypothyroidism among Patients With β-Thalassemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies // Hemoglobin. Hemoglobin, 2021. Vol. 45, № 5. P. 275–286.

49. He L.N. et al. Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with β-Thalassemia Major: A Meta-Analysis // Biomed Res Int. Biomed Res Int, 2019. Vol. 2019.

50. Waheed U. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus among Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan // J Lab Physicians. J Lab Physicians, 2021. Vol. 13, № 3. P. 270–276.

51. Ehsan H. et al. Prevalence of Transfusion Transmissible Infections in Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan: A Systematic Review // Cureus. Cureus, 2020. Vol. 12, № 8.

52. Akhtar S., Nasir J.A., Hinde A. The prevalence of hepatitis C virus infection in β-thalassemia patients in Pakistan: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. BMC Public Health, 2020. Vol. 20, № 1.

53. Behzadifar M., Gorji H.A., Bragazzi N.L. The prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia patients in Iran from 2000 to 2017: a systematic review and meta-analysis // Arch Virol. Arch Virol, 2018. Vol. 163, № 5. P. 1131–1140.

54. Dede A.D. et al. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease // Osteoporos Int. Osteoporos Int, 2016. Vol. 27, № 12. P. 3409–3425.

55. Charoenngam N., Rittiphairoj T., Ponvilawan B. Fracture prevalence in thalassemia: a systematic review and meta-analysis // Arch Osteoporos. Arch Osteoporos, 2021. Vol. 16, № 1.

56. Moosazadeh M. et al. Comparison of decayed, missing, filled teeth index between thalassemia major patients and control group in Iran: a systematic review and meta-analysis // BDJ Open. BDJ Open, 2020. Vol. 6, № 1.

57. Akcalı A. et al. Periodontal condition of patients with Thalassemia Major: A systematic review and meta-analysis // Arch Oral Biol. Arch Oral Biol, 2019. Vol. 102. P. 113–121.

58. Liaska A. et al. β-Thalassemia and ocular implications: a systematic review // BMC Ophthalmol. BMC Ophthalmol, 2016. Vol. 16, № 1.

59. RUDD C., EVANS P.J., PEENEY A.L. Ocular complications in thalassaemia minor // Br J Ophthalmol. Br J Ophthalmol, 1953. Vol. 37, № 6. P. 353–358.

60. Daneshmend T.K. Ocular findings in a case of haemoglobin H disease // Br J Ophthalmol. Br J Ophthalmol, 1979. Vol. 63, № 12. P. 842–844.

61. Magli A. et al. Ocular manifestations in thalassemia minor // Ophthalmologica. Ophthalmologica, 1982. Vol. 184, № 3. P. 139–146.

62. Badfar G. et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis // Caspian J Intern Med. Caspian J Intern Med, 2017. Vol. 8, № 4. P. 239–249.

63. Badfar G. et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis // Caspian J Intern Med. Babol University of Medical Sciences, 2017. Vol. 8, № 4. P. 239–249.

64. Demosthenous C. et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review // Hematology. Hematology, 2019. Vol. 24, № 1. P. 426–438.

65. Romadhon P.Z. et al. Markers of Renal Complications in Beta Thalassemia Patients with Iron Overload Receiving Chelation Agent Therapy: A Systematic Review // J Blood Med. J Blood Med, 2022. Vol. 13. P. 725–738.

66. Scoglio M. et al. Kidney Tubular Damage Secondary to Deferasirox: Systematic Literature Review // Children (Basel). Children (Basel), 2021. Vol. 8, № 12.

67. Arian M. et al. Biochemical Markers of Early Renal Dysfunction in Patients with β-thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-analysis // Curr Med Chem. Curr Med Chem, 2023. Vol. 31.

68. Evangeli M., Mughal K., Porter J.B. Which psychosocial factors are related to chelation adherence in thalassemia? A systematic review // Hemoglobin. Hemoglobin, 2010. Vol. 34, № 3. P. 305–321.

69. Arian M. et al. Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β-TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis // Qual Life Res. Qual Life Res, 2019. Vol. 28, № 2. P. 321–334.

70. Reddy P.S., Locke M., Badawy S.M. A systematic review of adherence to iron chelation therapy among children and adolescents with thalassemia // Ann Med. Ann Med, 2022. Vol. 54, № 1. P. 326–342.

71. Lee W.J. et al. The impact of chelation compliance in health outcome and health related quality of life in thalassaemia patients: a systematic review // Health Qual Life Outcomes. Health Qual Life Outcomes, 2024. Vol. 22, № 1.

72. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet] - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672826/ (accessed: 09.05.2024).

73. Lal A. Assessment and treatment of pain in thalassemia // Ann N Y Acad Sci. Ann N Y Acad Sci, 2016. Vol. 1368, № 1. P. 65–72.

74. Thalassaemia - Living with - NHS [Electronic resource]. URL: https://www.nhs.uk/conditions/thalassaemia/living-with/ (accessed: 09.05.2024).

75. Molazem Z. et al. The Effects of Nutrition, Exercise, and a Praying Program on Reducing Iron Overload in Patients With Beta-Thalassemia Major: A Randomized Clinical Trial // Iran J Pediatr. Iran J Pediatr, 2016. Vol. 26, № 5.

76. Soleiman Ekhtiari Y. et al. The Effect of an Intervention Based on the PRECEDE-PROCEED Model on Preventive Behaviors of Domestic Violence Among Iranian High School Girls. // Iran Red Crescent Med J. Iranian Red Crescent Society, 2013. Vol. 15, № 1. P. 21–28.

77. Maheri A. et al. Associations between a health-promoting lifestyle and quality of life among adults with beta-thalassemia major // Epidemiol Health. Epidemiol Health, 2016. Vol. 38. P. e2016050.

78. Fung E.B. et al. Relationships among Physical Activity, Pain, and Bone Health in Youth and Adults with Thalassemia: An Observational Study // Thalassemia reports. Thalass Rep, 2022. Vol. 12, № 3. P. 90–100.

79. Agostoni P. et al. Exercise capacity in patients with beta-thalassaemia intermedia // Br J Haematol. Br J Haematol, 2005. Vol. 131, № 2. P. 278–281.

80. Dehkordi A. et al. Effects of Aquatic Exercise on Dimensions of Quality of Life and Blood Indicators in Patients with Beta-Thalassemia Major // Int J Prev Med. Int J Prev Med, 2020. Vol. 11, № 1. P. 128.

81. Nanas S. et al. New insights into the exercise intolerance of beta-thalassemia major patients // Scand J Med Sci Sports. Scand J Med Sci Sports, 2009. Vol. 19, № 1. P. 96–102.

82. Vamvakas E.C., Blajchman M.A. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update // Blood Rev. 2007. Vol. 21, № 6. P. 327–348.

83. Blajchman M.A. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: Clinical manifestations and mechanisms // Vox Sang. Blackwell Publishing Ltd, 1998. Vol. 74, № SUPPL. 2. P. 315–319.

84. Vamvakas E.C. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). // Crit Care Med. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. Vol. 34, № 5 Suppl. P. S151-9.

85. Refaai M.A., Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update // Expert Rev Hematol. 2013. Vol. 6, № 6. P. 653–663.

86. Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? // Hematology. Hematology, 2005. Vol. 10 Suppl 1, № SUPPL. 1. P. 208–214.

87. F. Lindholm P., Annen K., Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice // Infect Disord Drug Targets. Infect Disord Drug Targets, 2011. Vol. 11, № 1. P. 45–56.

88. Sirchia G. et al. The clinical importance of leukocyte depletion in regular erythrocyte transfusions // Vox Sang. Vox Sang, 1986. Vol. 51 Suppl 1. P. 2–8.

89. Ozment C.P., Turi J.L. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity // Biochim Biophys Acta. Biochim Biophys Acta, 2009. Vol. 1790, № 7. P. 694–701.

90. Marwah S.S. et al. Increased non-transferrin bound iron in plasma-depleted SAG-M red blood cell units // Vox Sang. Vox Sang, 2002. Vol. 82, № 3. P. 122–126.

91. Chapman J.F. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories // Transfusion Medicine. Blackwell Publishing Ltd, 1996. Vol. 6, № 3. P. 273–283.

92. Milkins C. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories // Transfusion Medicine. John Wiley and Sons Inc, 2013. Vol. 23, № 1. P. 3–35.

93. Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red blood cell transfusion in clinical practice // Lancet. Lancet, 2007. Vol. 370, № 9585. P. 415–426.

94. F. Lindholm P., Annen K., Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice // Infect Disord Drug Targets. Infect Disord Drug Targets, 2011. Vol. 11, № 1. P. 45–56.

95. Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? // Hematology. Hematology, 2005. Vol. 10 Suppl 1, № SUPPL. 1. P. 208–214.

96. Olivieri N.F. The beta-thalassemias // N Engl J Med. N Engl J Med, 1999. Vol. 341, № 2. P. 99–109.

97. Aydinok Y. Thalassemia // Hematology. Taylor & Francis, 2012. Vol. 17, № SUPPL. 1.

98. Lal A. et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia // Blood Cells Mol Dis. Blood Cells Mol Dis, 2013. Vol. 50, № 2. P. 99–104.

99. Deugnier Y. et al. Improvement in liver pathology of patients with β-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years // Gastroenterology. Gastroenterology, 2011. Vol. 141, № 4.

100. Wood J.C. et al. Follow-up report on the 2-year cardiac data from a deferasirox monotherapy trial // Am J Hematol. Am J Hematol, 2010. Vol. 85, № 10. P. 818–819.

101. Waldmeier F. et al. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in beta-thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state // Drug Metab Dispos. Drug Metab Dispos, 2010. Vol. 38, № 5. P. 808–816.

102. Voskaridou E., Christoulas D., Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies // Br J Haematol. Br J Haematol, 2011. Vol. 154, № 5. P. 654–656.

103. Bollig C. et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia // Cochrane Database Syst Rev. John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library, 2017. Vol. 2017, № 8.

104. Saleem A. et al. No difference in myocardial iron concentration and serum ferritin with deferasirox and deferiprone in pediatric patients with hemoglobinopathies: A systematic review and meta-analysis // Transfus Clin Biol. Transfus Clin Biol, 2023. Vol. 30, № 1. P. 69–74.

105. Taher A. et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload // Br J Haematol. Br J Haematol, 2009. Vol. 147, № 5. P. 752–759.

106. Dou H. et al. Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis // Acta Haematol. Acta Haematol, 2019. Vol. 141, № 1. P. 32–42.

107. Cappellini M.D., Taher A.T. The use of luspatercept for thalassemia in adults // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 1. P. 326–333.

108. Chen N. et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Luspatercept, an Erythroid Maturation Agent, in Anemic Patients With β-Thalassemia // J Clin Pharmacol. J Clin Pharmacol, 2021. Vol. 61, № 1. P. 52–63.

109. Cappellini M.D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia // N Engl J Med. N Engl J Med, 2020. Vol. 382, № 13. P. 1219–1231.

110. Taher A.T. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β-thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial // Lancet Haematol. Lancet Haematol, 2022. Vol. 9, № 10. P. e733–e744.

111. Kattamis A., et al., Safety data from the dose-finding cohorts: a phase 2a study of luspatercept in pediatric patients with β-thalassemia (at https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/419603/antonis.kattamis.safety.data.from.the.dose-finding.cohorts.a.phase.2a.study.of.html access was done 15.11.2024).

112. Modell B. Total management of thalassaemia major // Arch Dis Child. Arch Dis Child, 1977. Vol. 52, № 6. P. 489–500.

113. Al-Salem A.H., Al-Dabbous I., Bhamidibati P. The role of partial splenectomy in children with thalassemia // European Journal of Pediatric Surgery. Hippokrates Verlag GmbH, 1998. Vol. 8, № 6. P. 334–338.

114. Taher A.T. et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia // J Thromb Haemost. J Thromb Haemost, 2010. Vol. 8, № 10. P. 2152–2158.

115. Aydinok Y. Overview of Current Chelation Practices // Thalassemia Reports. MDPI AG, 2011. Vol. 1, № 12. P. e10.

116. Aessopos A. et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia // Ann Hematol. Ann Hematol, 2005. Vol. 84, № 6. P. 353–357.

117. Splenectomy for haematological disorders - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798604/ (accessed: 09.05.2024).

118. Badawy S.M. et al. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 2. P. 570–583.

119. Baronciani D. et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010 // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2016. Vol. 51, № 4. P. 536–541.

120. Angelucci E. et al. Phlebotomy to Reduce Iron Overload in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation // Blood. Content Repository Only!, 1997. Vol. 90, № 3. P. 994–998.

121. Lucarelli G. et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy // N Engl J Med. N Engl J Med, 1993. Vol. 329, № 12. P. 840–844.

122. Lucarelli G. et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia // N Engl J Med. N Engl J Med, 1990. Vol. 322, № 7. P. 417–421.

123. Bone marrow transplantation in thalassemia - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8560287/ (accessed: 10.05.2024).

124. Andreani M. et al. Persistence of Mixed Chimerism in Patients Transplanted for the Treatment of Thalassemia // Blood. Content Repository Only!, 1996. Vol. 87, № 8. P. 3494–3499.

125. Ruggeri A. et al. Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Thalassemia and Sickle Cell Disease // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier, 2011. Vol. 17, № 9. P. 1375–1382.

126. Kanathezhath B., Walters M.C. Umbilical cord blood transplantation for thalassemia major // Hematol Oncol Clin North Am. Elsevier, 2010. Vol. 24, № 6. P. 1165–1177.

127. Bhattacharya N., Hollands P. Placental Umbilical Cord Blood Transfusion in Transfusion-Dependent Beta Thalassemic Patients: A Communication // Stem Cells Transl Med. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 7, № S1. P. S9–S9.

128. Locatelli F. et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease // Blood. American Society of Hematology, 2003. Vol. 101, № 6. P. 2137–2143.

129. Politis C. The psychosocial impact of chronic illness // Ann N Y Acad Sci. Ann N Y Acad Sci, 1998. Vol. 850. P. 349–354.

130. Jaafari Z. et al. Prevalence of Depression among Iranian Patients with Beta-Thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-analysis // Iran J Med Sci. Iran J Med Sci, 2022. Vol. 47, № 1. P. 15–24.

131. Tartaglione I. et al. Brain functional impairment in beta-thalassaemia: the cognitive profile in Italian neurologically asymptomatic adult patients in comparison to the reported literature // Br J Haematol. Br J Haematol, 2019. Vol. 186, № 4. P. 592–607.

132. Betts M. et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β-Thalassemia // Clin Ther. Clin Ther, 2020. Vol. 42, № 2. P. 322-337.e2.

133. Fisher E. et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents // Cochrane Database Syst Rev. Cochrane Database Syst Rev, 2018. Vol. 9, № 9.

134. Aydinok Y. et al. Psychosocial implications of Thalassemia Major // Pediatr Int. Pediatr Int, 2005. Vol. 47, № 1. P. 84–89.

135. Anie K.A., Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia // Cochrane Database Syst Rev. Cochrane Database Syst Rev, 2014. Vol. 2014, № 3.

136. Bryant R., Walsh T. Transition of the chronically ill youth with hemoglobinopathy to adult health care: an integrative review of the literature // J Pediatr Health Care. J Pediatr Health Care, 2009. Vol. 23, № 1. P. 37–48.

137. Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 3: 59-65.

138. Потапчук А.А., Терентьев Ф.В. Влияние занятий физической реабилитацией на качество жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург», 2019. № 4 (170): 266-269.

139. Potapchuk A.A., Terentyev F.V. Physical rehabilitation of children and adolescents with oncohematological pathology after hematopoietic stem cell transplantation // The Scientific Notes of the Pavlov University. FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 2022. Vol. 28, № 4. P. 56–62.

140. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 2: 13-18.

141. Вольф С. Б. и др. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение. – ГрГМУ, 2017.

142. Епифанова А., … Е.А.-М.Г., 2015 undefined. Медицинская реабилитация // static.insales-cdn.com.

143. Королев А., Шевцов В. Медицинская реабилитация. 2019.

144. ГЭОТАР-Медиа–Москва Г.П.-Учебник., 2014 undefined. Медицинская реабилитация // e-library.sammu.uz.

145. Пономаренко Г.Н. Санаторно-курортное лечение // medkniga.com.ua

146. Разумов А. Н., Стародубов В. И., Пономаренко Г. Н. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 752.

147. Nairz M. et al. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface // Cell Microbiol. Cell Microbiol, 2010. Vol. 12, № 12. P. 1691–1702.

148. Gordeuk V.R. et al. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview // J Clin Virol. J Clin Virol, 2001. Vol. 20, № 3. P. 111–115.

149. Weinberg E.D. Iron availability and infection // Biochim Biophys Acta. Biochim Biophys Acta, 2009. Vol. 1790, № 7. P. 600–605.

150. Angelucci E. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major // N Engl J Med. N Engl J Med, 2000. Vol. 343, № 5. P. 327–331.

151. Ang A.L. et al. Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox- Implications for Clinical Practice // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 116, № 21. P. 4246–4246.

152. Garbowski M.W. et al. Calibration of Improved T2* Method for the Estimation of Liver Iron Concentration in Transfusional Iron Overload. // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, № 22. P. 2004–2004.

153. Kolnagou A. et al. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2* // Toxicol Mech Methods. Toxicol Mech Methods, 2013. Vol. 23, № 1. P. 48–56.

154. Koohi F., Kazemi T., Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients-a systematic review and meta-analysis // Ann Hematol. Ann Hematol, 2019. Vol. 98, № 6. P. 1323–1331.

155. Davis B.A., Porter J.B. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β-thalassemia // Blood. Content Repository Only!, 2000. Vol. 95, № 4. P. 1229–1236.

156. Carpenter J.P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron // Circulation. Circulation, 2011. Vol. 123, № 14. P. 1519–1528.

157. Anderson L.J. et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance // Br J Haematol. Br J Haematol, 2004. Vol. 127, № 3. P. 348–355.

158. Chouliaras G.L. et al. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: assessment of iron load and relationship to left ventricular ejection fraction // Br J Haematol. Br J Haematol, 2010. Vol. 151, № 4. P. 397–401.

159. Modell B. et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance // J Cardiovasc Magn Reson. J Cardiovasc Magn Reson, 2008. Vol. 10, № 1.

160. Rahav G. et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors // Br J Haematol. Br J Haematol, 2006. Vol. 133, № 6. P. 667–674.

161. An increased risk of hormonal disorders, primarily diabetes, in individuals with β - thalassemia major: a retrospective analysis - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096537/ (accessed: 09.05.2024).

162. Haghpanah S. et al. The Prevalence of Hypothyroidism among Patients With β-Thalassemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies // Hemoglobin. Hemoglobin, 2021. Vol. 45, № 5. P. 275–286.

163. Haghpanah S. et al. Cytokine Levels in Patients with β-Thalassemia Major and Healthy Individuals: a Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Lab. Clin Lab, 2022. Vol. 68, № 11. P. 2301–2309.

164. Taher A, Musallam KM, Cappellini MD. Guidrlines for the management of non-transfusion-dependent β-thalassemia (3rd edition). TIF 2023 https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-non-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-3rd-edition-2023

165. Taher A, Farmakis D, Porter J, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (5th edition – Version 2.0); TIF 2025

https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-5th-edition-2025/

166. Farmakis D. A short guide for the management of transfusion-dependent thalassemia (2nd edition – 2022), TIF https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022

167. Aparna A Sagare, Dhiraj J Trivedi. Assesment of transferrin saturation as an indicator of iron overload in homozygous & hetrozygous form of thalassemia // Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences, January 2014, 5(1):668-673

168. Chapchap EC, Silva MMA, Baroni RH, Araujo ADS, de Assis RA, Loggetto SR, Junior AF, Verissimo MPA, Baldanzi GR, Fertrin KY, Tricta F, Piga AG, Hamerschlak N. Extramedullary haematopoiesis in patients with thalassemia: a cross-sectional description of its prevalence, clinical features and survival. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Nov;46 Suppl 5(Suppl 5):S143-S151

169. YL Chan, HY Tse. Imaging in Thalassaemia. J HK Coll Radiol 2002;5:155-161.

170. Mangia, A., Bellini, D., Cillo, U. et al. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence. BMC Gastroenterol 20, 251 (2020).

171. Isma'eel H, Arnaout MS, Shamseddeen W, Mahfouz R, Zeineh N, Jradi O, Taher A. Screening for inherited thrombophilia might be warranted among Eastern Mediterranean sickle-beta-0 thalassemia patients. J Thromb Thrombolysis. 2006 Oct;22(2):121-3.

172. Seregina EA, Nikulina OF, Tsvetaeva NV, Rodionova MN, Gribkova IV, Orel EB, Zapariy AP, Erasov AV, Balandina AN, Ananyeva NM, Ataullakhanov FI. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with β-thalassemia. Int J Hematol. 2014;99(5):588-96

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Сметанина Наталия Сергеевна** — доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо; заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
2. **Лукина Елена Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Международного общества Биожелезо; заведующая отделом орфанных заболеваний Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

3. **Никитин Евгений Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий дневным стационаром Московского городского гематологического центра Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москва
4. **Зубаровская Людмила Степановна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов
5. **Слесарчук Ольга Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов
6. **Асланян Карапет Суренович** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Национального гематологического общества; главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Ростовской области; директор центра детской онкологии и гематологии государственного бюджетного учреждения ростовской области «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону
7. **Балашов Дмитрий Николаевич –** доктор медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Европейского общества гематологов; заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

8. **Красильникова Марина Владимировна** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; врач-гематолог консультативного отделения Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
9. **Лебедев Владимир Вениаминович** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; главный внештатный детский онкологи-гематолог Южного Федерального округа минздрава России; главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар
10. **Цветаева Нина Валентиновна** — кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества; старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
11. **Пономарев Родион Викторович** - кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества; врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
12. **Луговская Светлана Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, член Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, профессор кафедры лабораторной диагностики Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
13. **Трахтман Павел Евгеньевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Российской ассоциации трансфузиологов
14. **Лунякова Мария Анатольевна** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; главный врач Клиники гематологии,

онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-детские онкологи - гематологи
3. Врачи-педиатры
4. Врачи-терапевты
5. Врачи общей практики

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 График мероприятий при диспансерном наблюдении

Категория	**Оценка**	**Кратность (мес)**					**При необходимости**	**При постановке диагноза**	**комментарии**
Основная информация	Исследование фракций гемоглобина (количественная	1	3	6	12	24		X	

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	оценка соотношения типов гемоглобина)								
	Выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина							X	
	Фенотип эритроцитов (исходный) (Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy)							X	
Гемотрансфузии	Объем переливаемых донорских эритроцитов			X	X				
	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)						X		
Рост и развитие (дети)	Измерение роста		X						
	Рост сидя		X						
	Измерение массы тела		X						
	Костный возраст				X				
	Темпы линейного роста			X					
	Окружность головы (для детей 1-го года жизни)			X					
	Стадия по Таннеру			X					С 10-летнего возраста
Рост и развитие (взрослые)	Измерение роста				X				
	Измерение массы теда		X						

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Гематологические показатели	Общий (клинический) анализ крови развернутый	X							
	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)						X		
Уровень железа	Исследование уровня ферритина в крови		X						
	Содержание железа в печени методом МРТ в режиме Т2*				X		X		С 8-летнего возраста. Если есть признаки гепатита, необходимо гистологическое исследование
	Тональная аудиометрия				X		X		
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный				X				
	Исследование железосвязывающей способности сыворотки						X		
	Исследование насыщения трансферрина железом						X		
Функции печени	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови		X						Ежемесячно при терапии деферазирокс ом**

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	Исследование уровня общего билирубина в крови		X						
	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови		X						
	Определение антител к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови				X				
	Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus)				X				
	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование				X		X		При положительной серологии. Проводится согласно протокола терапии гепатита В.
	Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови				X				
	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, количественное исследование; определение шенотипа вируса гепатита С				X		X		При положительной серологии. Проводится согласно протокола терапии гепатита С.
	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в						X		Проводится перед биопсией печени. Пациентам с

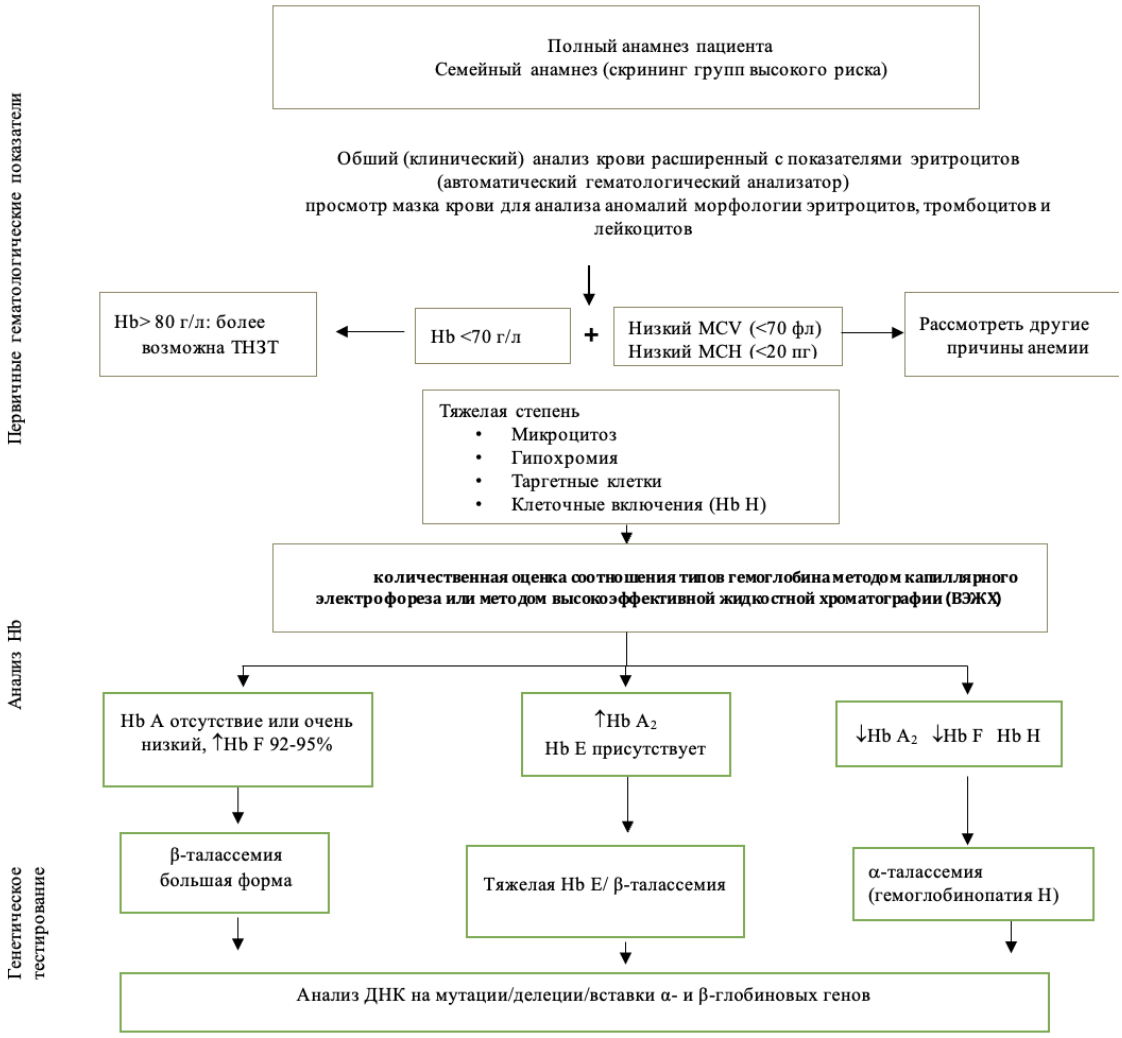
Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	крови или в плазме								гепатитом тест проводился чаще.
	Исследование уровня альбумина в крови		X						
	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (печени)				X		X		С 8-летнего возраста. Если есть признаки гепатита, необходимо гистологическое исследование
	Ультразвуковое исследование печени				X				
	Эластометрия печени					X	X		
	Биопсия (чрезкожная или лапароскопическая)						X		
Периодические исследования	Исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови		X						Ежемесячно при терапии деферазирокс ом**
	Общий (клинический) анализ мочи			X					
	Исследование уровня цинка в крови			X					
	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный				X				

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Эндокринология	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови , исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови				X				С 5-летнего возраста
	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови				X				
	Исследование уровня общего кальция в крови		X						
	Исследование уровня глюкозы в крови		X						
	Проведение глюкозотолерантного теста				X				Ежегодно с 10-летнего возраста
	Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови (IGF-1, IGF BP-3)						X		Выполняется при задержке роста.
	Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови						X		Выполняется при задержке полового созревания:12 лет для девочек и 14 лет для мальчиков
	Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови						X		
	Исследование уровня общего эстрадиола в крови						X		
Остеопороз	Рентгеноденситометрия (DEXA)					X			
	Исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови			X					

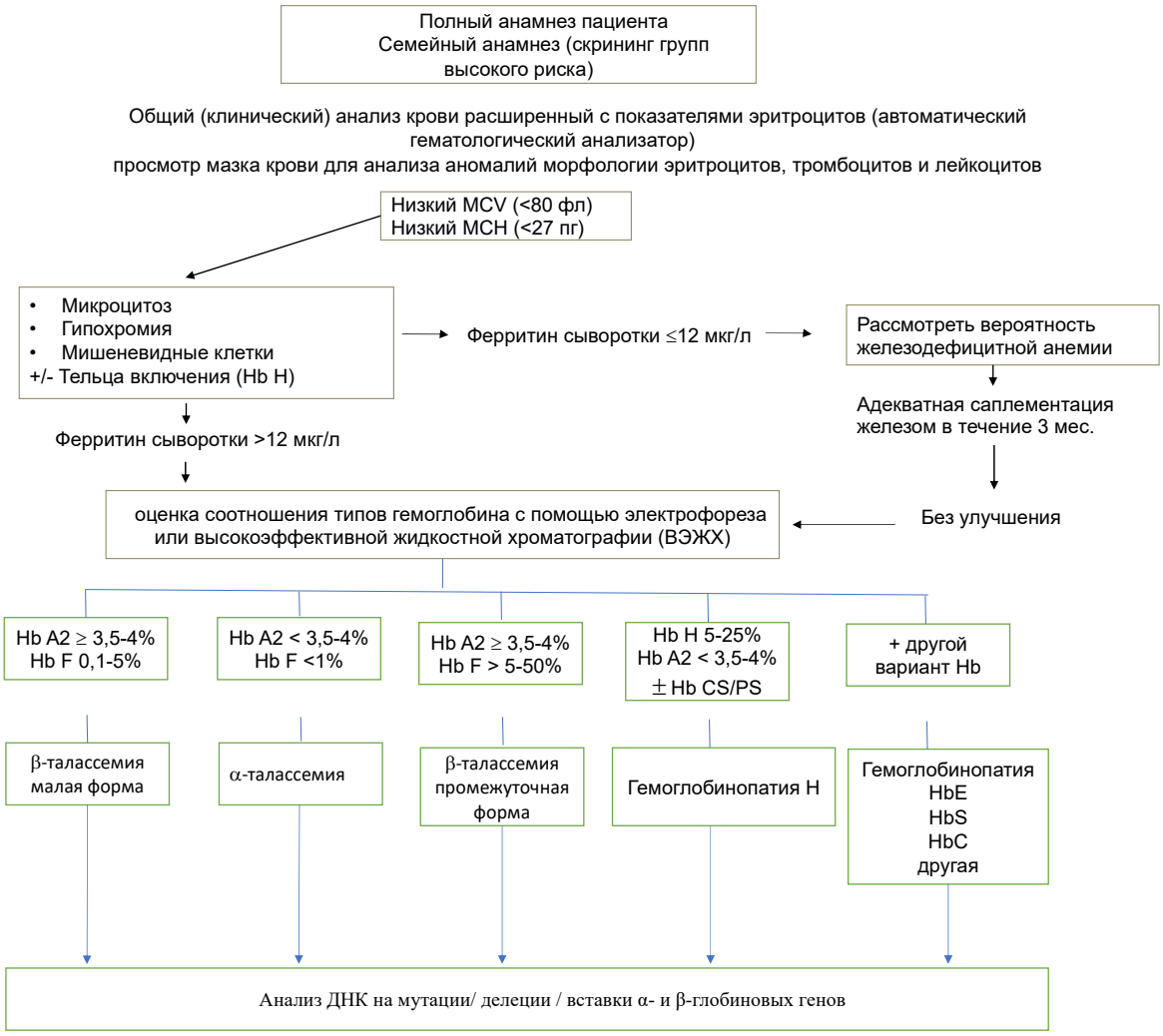
Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Кардиология	Регистрация электрической активности проводящей системы сердца				X				
	Холтеровское мониторирование сердечного ритма						X		
	ЭКГ с физической нагрузкой				X		X		
	Эхокардиография				X		X		
	МРТ Т2* миокарда				X		X		С 8-летнего возраста

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

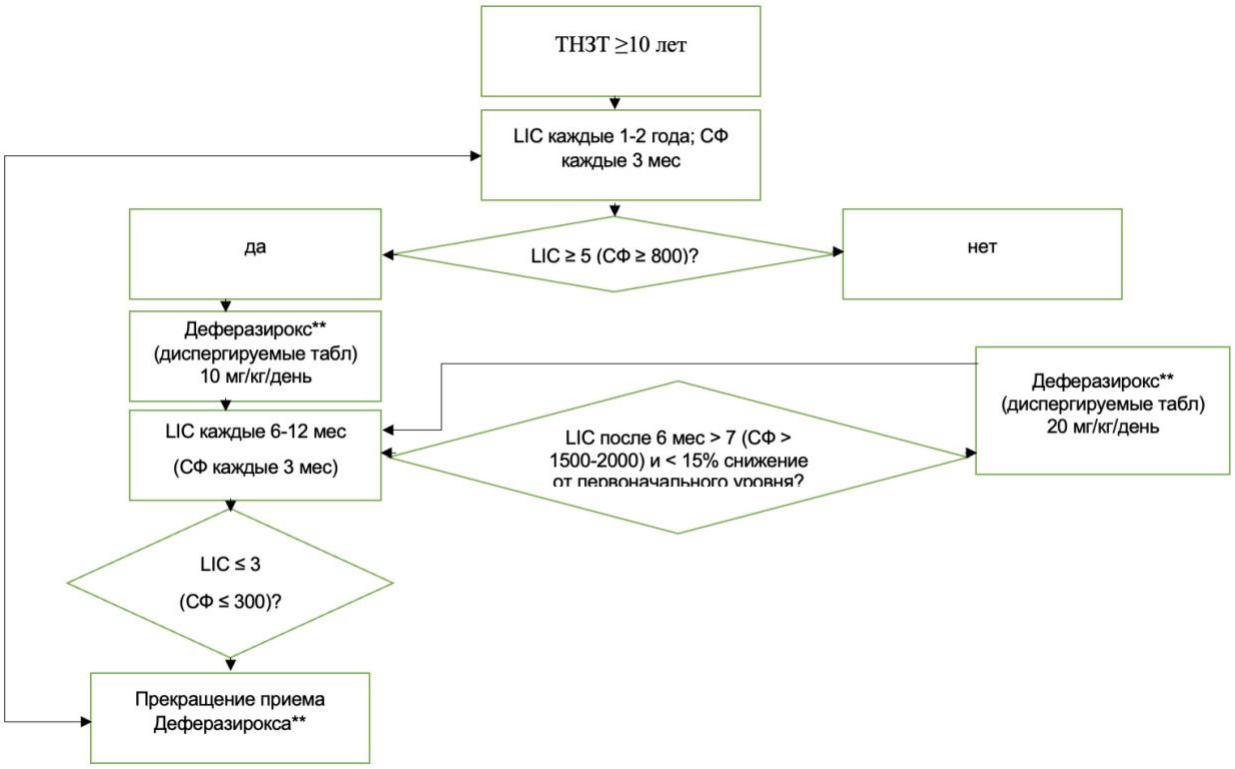
Б1. Дагностический алгоритм при ТЗТ


Первичные гематологические показатели
Полный анамнез пациента
Семейный анамнез (скрининг групп высокого риска)
Общий (клинический) анализ крови расширенный с показателями эритроцитов (автоматический гематологический анализатор)
просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов
Hb> 80 г/л: более возможна ТНЗТ
Hb <70 г/л
+
Низкий MCV (<70 фл)
Низкий MCH (<20 пг)
Рассмотреть другие причины анемии
Тяжелая степень
• Микроцитоз
• Гипохромия
• Таргетные клетки
• Клеточные включения (Hb H)
Анализ Hb
количественная оценка соотношения типов гемоглобина методом капиллярного электрофореза или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)
Hb A отсутствие или очень низкий, ↑Hb F 92-95%
↑Hb A2
Hb E присутствует
↓Hb A2 ↓Hb F Hb H
Генетическое тестирование
β-талассемия большая форма
Тяжелая Hb E/ β-талассемия
α-талассемия (гемоглобинопатия H)
Анализ ДНК на мутации/делеции/вставки α- и β-глобиновых генов

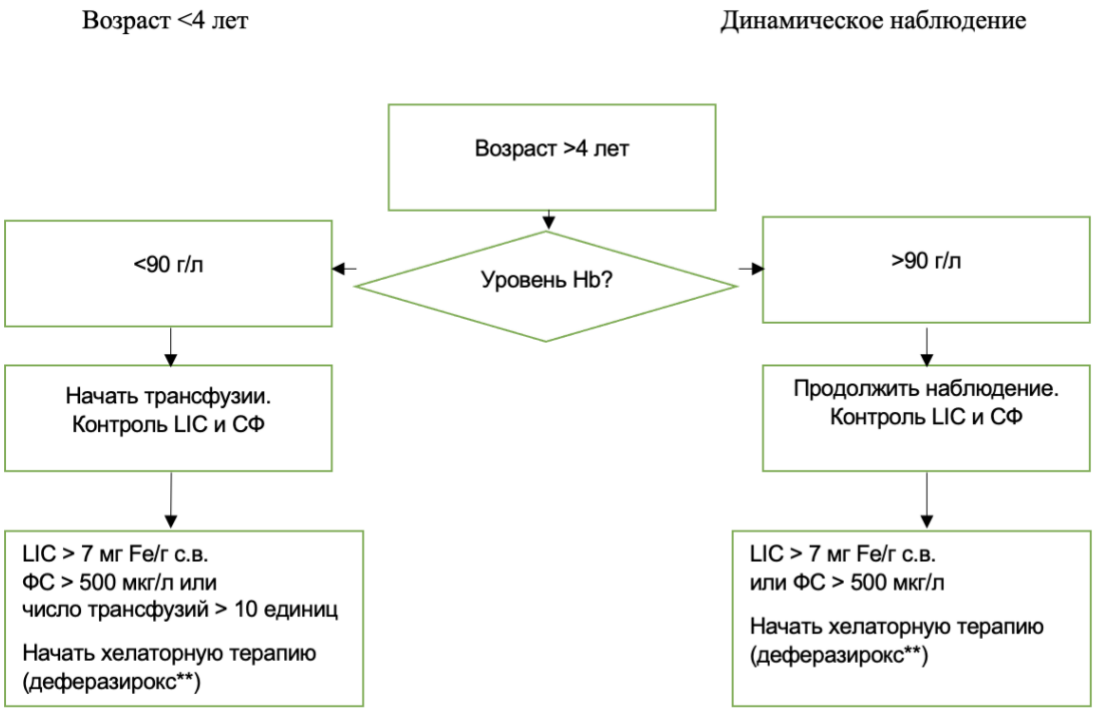
Б2. Диагностический алгоритм при ТНЗТ



Б3. Оценка перегрузки железом и алгоритм веден ия пациентов с ТНЗТ



Б4. Лечебная тактика при ТНЗТ (например, промежуточной форме β-талассемии)



Приложение В. Информация для пациента

Что такое талассемия?

Название «талассемия» происходит от греческого слова «море», «thalassa», и переводится как «морская анемия», так как болезнь впервые была обнаружена у лиц, живущих у берегов Средиземного моря. Талассемии – группа наследственных заболеваний, развившихся в результате нарушения соотношения альфа или бета-цепей специального белка глобина. Глобин образует гемоглобин. Гемоглобин жизненно важен в организме, так как он входит в состав эритроцитов (красных кровяных клеток), которые переносят кислород от легких ко всем тканям и органам. Талассемия проявляется гемолитической анемией различной степени выраженности. Из-за разрушения неправильного гемоглобина эритроциты быстро разрушаются. Организм пытается скомпенсировать дефицит гемоглобина в организме и усиливает образование красных клеток крови в костном мозге. Альфа-талассемия – результат недостаточного образования альфа-глобиновых цепей. Бета-талассемия – результат недостаточного синтеза бета-глобиновых цепей.

Причины талассемии

Талассемия – генетическое заболевание, возникает при повреждении генов гемоглобина и тяжесть заболевания зависит от глубины поломки генов. 3 У здорового

человека за образование альфа-глобиновых генов отвечают четыре альфа-глобиновых гена по два на каждой 16-й хромосоме (αα/αα). Потеря одного альфа-глобинового гена (-α/αα или αТ α/αα) выражается бессимптомной формой альфа-талассемии. Потеря двух альфа-глобиновых генов (-α/-α или --/αα) сопровождается легким течением альфа-талассемии – альфа-талассемия с минимальными проявлениями. Отсутствие функции трех альфа-глобиновых генов (--/-α или --/αТ α) проявляется клинически выраженными изменениями (гемоглобин может колебаться в диапазоне от 30 г/ до 100 г/л). Эта форма называется гемоглобинопатия Н. Отсутствие функции всех четырех альфа-глобиновых генов сопряжено с внутриутробной гибелью плода или преждевременным рождением ребенка с анемической водянкой плода. В настоящее время при проведении внутриутробных переливаний эритроцитной массы удается сохранить жизнь таким пациентам. Бета-глобины кодируются бета-глобиновым геном, который локализуется на 11-й хромосоме (β/β). Для нормального образования молекулы гемоглобина необходима работа двух бета-глобиновых генов (β/β). Нарушение работы гена может быть незначительным, т.е. количество образующейся бета-глобиновой цепи незначительно меньше нормы (β^{++}), существенным (количество образующейся бета-глобиновой цепи существенно меньше нормы (β^{+}) или полное отсутствие функции гена (синтез бета-глобиновой цепи не возможен (β^{0}). Если у человека поврежден только один бета-глобиновый ген, то, как правило, заболевание – бета-талассемия – протекает легко (малая форма или здоровый носитель). Повреждение обеих генов приводит к тяжелому течению бета-талассемии – промежуточной и большой форме заболеванию, последняя известна как анемия Кули. Возможны сочетания альфа- и бета-талассемии, что относительно выравнивает баланс синтеза альфа- и бета-глобиновых цепей, приводя к более мягкому проявлению заболевания, редко возможно сочетание бета-талассемии и увеличения числа альфа-глобиновых генов, известное как трипликация альфа-глобиновых генов, что существенно ухудшает течение талассемии.

Что делать, если установлен диагноз талассемия?

Ваш лечащий врач должен отправить вас на консультацию к местному врачу-гематологу, который затем, должен дать направление в один из Федеральных центров, указанных ниже, для проведения диагностики (подтверждения талассемии) и назначения правильного лечения. Для получения необходимого лечения также важно оформить инвалидность, поэтому в заключении медицинской организации, кроме информации о

терапии, должны быть рекомендации о прохождении МСЭ по месту жительства. В соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых, лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, утвержденном постановлением Правительства РФ № 890 от 30.07.1994 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», дети-инвалиды в возрасте до 18 лет обеспечиваются всеми лекарственными средствами по рецептам врачей бесплатно. Кроме того, талассемия относится к гематологическим заболеваниям (наследственным гемопатиям), и препараты для лечения данных заболеваний и коррекции осложнений их лечения также должны предоставляться пациентам по рецептам врачей бесплатно.

Что является стандартной терапией талассемии?

Пациенты малой формой бета-талассемии и здоровые носители талассемии не требуют лечения. Для них очень важно соблюдение здорового образа жизни: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ), что позволит организму самостоятельно компенсировать генетический дефект. Больные тяжелыми клиническими формами талассемии нуждаются не только в здоровом образе жизни, но и в специальном лечении. Для всех пациентов с любой формой талассемии в любом возрасте принципиально важна двигательная активность – занятия физкультурой и спортом (без участия в соревнованиях), что позволит максимально поддержать минерализацию костей скелета, особенно при среднетяжелых и тяжелых клинических формах талассемии.

Трансфузионная терапия (переливания эритроцитарной массы или взвеси)

Пациенты со средне тяжелыми формами талассемии (промежуточная форма бета-талассемии и другие клинически схожие формы талассемии) в трансфузиях донорских эритроцитов нуждаются редко (например, при снижении гемоглобина менее 50 г/л, при сопутствующих инфекциях, при проведении хирургических операций, на время беременности, при выраженной задержке роста, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбозам, тяжелых костных деформациях). Пациенты с тяжелыми формами талассемии (большой формой бета-талассемии и другими клинически

схожими формами талассемии) для сохранения нормальных темпов роста и развития в детском возрасте, для сохранения качества и продолжительности жизни не отличающегося от здоровых людей – во взрослом возрасте, вынуждены регулярно каждые 3-4 недели в течение всей жизни получать трансфузии (переливания) донорских эритроцитов. При назначении переливаний донорских эритроцитов врач подробно объяснит, что является стандартной терапией талассемии, как будет проходить трансфузия, почему ее нужно проводить, проведет пробу на совместимость донорских эритроцитов с вашей кровью, объяснит какие могут быть реакции на переливание и что нужно вам делать в этих случаях. Необходимо внимательно выслушать доктора, если у вас возникнут какие-либо вопросы, не стесняйтесь, задайте их до начала трансфузии, и далее тщательно следуйте советам врача.

Хелаторная терапия

Это лечение, направленное на удаление избытка железа из организма пациента. Используются лекарственные препараты, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации (деферазирокс**) в соответствии с инструкцией.

Какие исследования необходимы для контроля лечения?

Общий (клинический) анализ крови развернутый), который позволит врачу оценить насколько адекватно организовано лечение клинически значимой формы талассемии. Анализ крови биохимический общетерапевтический позволяет оценить безопасность проводимой вам (вашему ребенку) терапии. Ультразвуковое исследование печени и селезенки необходимо для оценки степени гепатоспленомегалии. Исследование функции сердца (электрокардиография, эхокардиография, при необходимости холетровское мониторирование сердечного ритма) для всех пациентов с клинически значимыми формами талассемии с момента постановки диагноза и далее ежегодно. Исследование содержание железа методом МРТ в режиме Т2* в печени и миокарде до начала хелаторной терапии и для контроля освобождения органов от избытка железа. Скрининг на инфекции, передающиеся с компонентами донорской крови (определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2

(Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови), в случае регулярных трансфузий – ежемесячно, при редких трансфузиях – ежегодно. Оценка остроты зрения и слуха до начала хелаторной терапии и далее ежегодно. Оценка минеральной плотности костей скелета методом рентгеноденситометрии ежегодно начиная с подросткового возраста.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки степени тяжести Е/β-талассемии

Название на русском языке: Шкала оценки степени тяжести Е/β-талассемии
Оригинальное название: A scoring system for the classification of β-thalassemia/HbE disease severity
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [199]
Тип: шкала оценки
Назначение: оценка степени тяжести Е/β-талассемии

Критерий	Значение	Балл	Значение	Балл	Значение	Балл
Гемоглобин, г/л	>70	0	60-70	1	<60	2
Возраст первых проявлений, лет	>10	0	2-10	0,5	<2	1
Возраст 1-й трансфузии, лет	>10	0	4-10	1	<4	2
Трансфузионная зависимость	нет/редкие трансфузии	0	эпизодические	1	регулярные	2
Размер селезенки, см	<4	0	4-10	1	>10	2
Задержка роста	-	0	+/-	0,5	+	1

Интерпретация: Е/β-талассемии считается легкой при сумме баллов менее 4, средней степени тяжести при сумме баллов 4-7 и тяжелой – при более 7 баллов.

Приложение Г2. Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ)

Название на русском языке: Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ)
Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: подразделение заболевания в зависимости от потребности регулярных гемотрансфузиях

Содержание:

Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно незвисимую формы (ТНЗТ) (каждому из критериев присваивается 1 балл):

- анемия 2-3 степени тяжести до 2-х летнего возраста
- анемия влияет на качество жизни
- среднегодовой (базовый) Hb <70 г/л
- выраженная гепатоспленомегалия (более 5 см ниже края реберной дуги)
- задержка физического развития (ниже 10 центиля)
- частые интеркуррентные инфекции

Интерпретация: при наличии 4 и более баллов талассемия относится к ТЗТ форме, при наличии менее 4 баллов – к ТНЗТ форме.

УТВЕРЖДАЮ
Президент Ассоциации детских ревматологов
чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующий ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, директор КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

_____ Е.И. Алексеева

Клинические рекомендации

Системный склероз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M34.0, M34.8, M34.9

Возрастная группа: **Дети от 0 до 18 лет**
Год утверждения: **2025 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация детских ревматологов

Оглавление

Список сокращений 4
Термины и определения 7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) 10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 10
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 15
2.1 Обследование пациентов с подозрением на системный склероз 15
2.1.1. Жалобы и анамнез 15
2.1.2. Физикальное обследование 17
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования 24
2.1.4 Инструментальные диагностические исследования 31
2.1.5. Иные диагностические исследования 39
2.1.6. Критерии установления диагноза «Системный склероз» 42
2.2 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом системный склероз в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии 43
2.2.1 Лабораторные диагностические исследования 43
2.2.2 Инструментальные диагностические исследования 51
2.2.3. Иные диагностические исследования 56
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 59
3.1 Консервативное лечение 60
Основные принципы лечения системного склероза 68
3.2. Хирургическое лечение 69
3.3. Немедикаментозное лечение 69
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 69
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 72
5.1. Профилактика 72
5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с системным склерозом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта. 73
5.3. Диспансерное наблюдение пациентов с системным склерозом в амбулаторно-поликлинических условиях 101
5.4. Онконастороженность у пациентов с системным склерозом в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами 98
6. Организация оказания медицинской помощи 114
6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов 114
6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с системным склерозом 116
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 116
7.1. Исходы и прогноз 119
Критерии оценки качества медицинской помощи 121

Список литературы 161
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций 174
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 175
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 178
Приложение В. Информация для пациента 183
Приложение Г1 – ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендация 192
Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) 192
Приложение Г2. Индекс функциональной недостаточности по вопроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) 193
Приложение Г3. Сроки проведения контроля эффективности терапии 197

Список сокращений

АД – Артериальное давление

АКР – Американская коллегия ревматологов

АКРпеди – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АНФ – Антинуклеарный фактор

АНЦА – Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АТ – Антитела

АФС – Антифосфолипидный синдром

АЦЦП – Антитела к цитруллинированному пептиду

ВА – Волчаночный антикоагулянт

ВЗК – Воспалительные заболевания кишечника

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты (Код АТХ L01XC – моноклональные антитела, L04AC – ингибиторы интерлейкина)

ГК – Глюкокортикоиды (H02AB: Глюкокортикоиды)

ГГТ – Гамма-глютамилтрансфераза

ГФС – Гемофагоцитарный синдром

ГН – Гломерулонефрит

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ИЛ – Интерлейкин

КТ – Компьютерная томография

КФК – Креатинфосфокиназа

ЛДГ - Лактатдегидрогеназа

ЛС – Лекарственное средство

ЛФК – Лечебная физкультура

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МЕ – Международная единица

МНО – Международное нормализованное отношение

МПА – Микроскопический полиангиит

МРА – Магнитно-резонансная ангиография

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МФФ – Микофенолата мофетил** (Код АТХ L04AA: Селективные иммунодепрессанты)

МТ – Метотрексат** (Код АТХ L04AX03)

НПВП – Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (Код АТХ M01A)

НС – Нефротический синдром

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ПЭТ – Позитронная эмиссионная томография

РНК – Рибонуклеиновая кислота

РФ – Ревматоидный фактор

СКВ – Системная красная волчанка

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СС – Системный склероз

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УЗ-допплерография – Ультразвуковая допплерография

УФО – Ультрафиолетовое облучение

ФНО – Фактор некроза опухоли

ЦИК – Циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – Центральная нервная система

ЦМВ – Цитомегаловирус

ЦФ – Циклофосфамид** (Код АТХ L01AA01: Циклофосфамид)

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

Anti-Sm – Антитела к Sm антигену

EULAR – Европейская лига против ревматизма

IgG, M, A – Иммуноглобулины G, M, A

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная Лига Ревматологических Ассоциаций)

Per os – Через рот, перорально

PReS – Европейское общество детских ревматологов

PRINTO – Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям

Scl-70 – Негистонный хромосомный белок Scl-70, который представляет собой фермент топоизомеразу I с молекулярной массой 70 кДа

Th – Т лимфоциты хелперы

Расшифровка примечаний

…** – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

…# – «сведения о способе применения лекарственного препарата и дозе, длительности его приема с указанием ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылок на соответствующие источники литературы в случае если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в не соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата» (off label).

Термины и определения

Антинуклеарный фактор (АНФ) – аутоантитела, направленные против растворимых компонентов клеточного ядра (рибонуклеопротеинов), составляют целое семейство (более 200 разновидностей) антинуклеарных (антиядерных) антител (АНА).

Антинейтрофильные Цитоплазматические Антитела (АНЦА, англ. – ANCA) – аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов. Встречаются при так называемых АНЦА-ассоциированных заболеваниях, в том числе при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП, синонимы – анти-ЦЦП-АТ, анти-ЦЦП, анти-ССР**)** – гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филаггрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

Антитела к Scl-70 – антисклеродермальные антитела к негистоновому хромосомному белку Scl-70, который представляет собой фермент топоизомеразы I с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП) – группа лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Подразделяются на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП) ингибиторы фермента циклооксигеназы.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, характеризующиеся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов.

Дигитальные язвы – локальный дефект кожи подушечек пальцев кистей и/или стоп, обычно не более 1 см по максимальному диаметру, является проявлением выраженной локальной ишемии.

Диффузионная способность легких – количество мл газа, проходящее через легочную мембрану в 1 минуту при разнице парциального давления газа по обе стороны мембраны 1 мм рт. ст., – биофизическая характеристика проницаемости аэрогематического барьера легких для респираторных газов.

Легочная гипертензия – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

Легочная артериальная гипертензия – повышение давления в легочной артерии вследствие структурных изменений артерий и артериол малого круга кровообращения, которые

проявляются гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях – фиброзными изменениями.

Легочная венозная гипертензия - повышение давления в легочной артерии вследствие пассивной передачи повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены малого круга кровообращения, что приводит к повреждению эндотелия, увеличению секреции эндотелина-1, уменьшению продукции NO и снижению чувствительности к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов.

Лимитированная склеродермия — подформа системной склеродермии. Также известна как CREST-синдром (аббревиатура названий болезней, которыми сопровождается лимитированная форма):

C — кальциноз (англ. calcinosis)

R — болезнь Рейно (Raynaud's phenomenon)

E — эзофагит (esophageal dysmotility)

S — склеродактилия (sclerodactyly)

T — телеангиоэктазия (telangiectasias)

Это форма системной склеродермии, ассоциированной с антителами к центромерам. Обычно распространяется на почки. Если в процесс вовлечены лёгкие, то это проявляется в виде легочной артериальной гипертензии.

Проксимальная склеродермия – симметричное уплотнение кожи, распространяющееся выше пястно-фаланговых суставов.

Склередема или отек кистей – увеличение объема мягких тканей пальцев рук, из-за отечности кожи, сопровождается уменьшением выраженности кожного рисунка и разглаживанием складок кожи.

Склеродактилия – уплотнение кожи пальцев рук дистальнее ПФС суставов, сгибательные контрактуры ПФС за счет периартикулярного фиброза, уменьшение объема мягких тканей концевых фаланг.

Телеангиоэктазии – видимые пятнисто расширенные поверхностные кровеносные сосуды, которые исчезают при надавливании и медленно заполняются, когда давление уменьшается. Телеангиоэктазии при ССД округлой формы, хорошо отграничены друг от друга и могут локализоваться как на коже, так и на слизистых.

Феномен Рейно – эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Системный склероз – мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся симметричным уплотнением кожи, подкожной клетчатки, сочетающееся с фиброзными и дегенеративными изменениями синовиальной оболочки суставов, дигитальных артерий и внутренних органов (пищевода, кишечника, сердца, легких, почек) [1–5].

Системный склероз – одно из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей [1–5] .

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Этиология заболевания неизвестна [1,2,6].

Уже на ранних этапах болезни наблюдается генерализованная васкулопатия, прогрессирование которой приводит к фиброзной гиперплазии интимы, фиброзу адвентиции, резкому сужению и (или) облитерации сосудов и последующей ишемии. Повреждение эндотелия микрососудов ассоциируется с аутоиммунными и воспалительными реакциями. Прямое и косвенное следствие этих процессов – активация фибробластов – ключевое событие в развитии фиброза. Активированные фибробласты в поврежденных тканях трансформируются в миофибробласты, которые начинают синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса в избыточном количестве, что завершается фиброзом тканей и органов. Таким образом, стадийное течение патологического процесса закономерно приводит к развитию необратимых распространенных склеротических изменений, определяющих высокую инвалидизацию больных и неблагоприятный прогноз болезни [6].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Заболевание встречается редко. Первичная заболеваемость системным склерозом (СС) у детей составляет 0,27 на 1 млн. детского населения в год. Среди больных СС доля детей в возрасте до 10 лет составляет < 2%, а среди всех заболевших в возрасте от 10 до 20 лет – 1,2-9%. Средний возраст начала заболевания составляет 8,1 года, пик заболеваемости приходится на период от 10 до 16 лет. Среди заболевших преобладают девочки (4:1); расовых различий не установлено [1,2,6].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ).

В МКБ Системный склероз кодируется в разделе «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)».

В МКБ-10 заболевание включено в рубрику M34 Системный склероз.

M34.0 Прогрессирующий системный склероз

M34.8 Другие формы системного склероза

M34.9 Системный склероз неуточненный

Примеры диагнозов:

1. Системный склероз с поражением кожи, сосудов (синдром Рейно), желудочно-кишечного тракта. Осложнение: стриктуры нижней трети пищевода.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Общепринятой классификации заболевания не существует. В настоящее время выделяют следующие клинические формы [1,2].

Диффузная кожная склеродермия. Характеризуется обширным и быстро прогрессирующим уплотнением кожи, сопровождающимся поражением внутренних органов – легких, сердца и почек

Лимитированная кожная склеродермия (один из вариантов – CREST-синдром). Характеризуется ограниченным и прогрессирующим уплотнением кожи дистальных отделов конечностей, которое может сопровождаться поражением легких, легочной артериальной гипертензией или мальабсорбцией.

У взрослых пациентов с СС выделяют также ***склеродермию без склеродермы***. В настоящее время ее рассматривают как вариант лимитированной кожной склеродермии, а не как самостоятельную форму заболевания. Это крайне редкая патология (около 2% случаев), при которой в патологический процесс вовлечены только внутренние органы.

Перекрестные формы (*overlap syndromes)* – сочетание у больного двух нозологически самостоятельных заболеваний, удовлетворяющих существующим критериям их диагноза. Типично сочетание СС с другими системными заболеваниями соединительной ткани такими, как СКВ, дерматомиозит и др.

Выделяют следующие степени активности СС [1,2]:

- Высокая степень (III степень) – преобладают экссудативные, острые и подострые, интерстициальные и сосудистые проявления в виде плотного отека кожи, эритемы и

капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардита, эзофагита и/или дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Наблюдается: повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемия, снижение компонентов комплемента.

- Средняя/умеренная (II степень) – фиброзные изменения различной локализации с преобладанием пролиферации: индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит, субклиническая нефропатия и др.
- Низкая (I степень) – преимущественно функциональные, дистрофические и склеротические изменения различной локализации, сосудистые расстройства.

Индексы активности

В настоящее время для оценки степени тяжести ювенильного системного склероза у пациентов в возрасте младше 18 лет разработана единственная специализированная шкала — шкала тяжести ювенильного системного склероза (The Juvenile Systemic Sclerosis Score (J4S)), которая адаптирована на основе шкалы тяжести склеродермии у взрослых — шкалы тяжести Медсгера. Валидация шкалы проведена на небольшой когорте пациентов и требует дальнейшей валидации для применения в реальной клинической практике. Используется в клинических исследованиях [7].

Специализированных индексов активности заболевания и ответов на терапию у пациентов с системным склерозом младше 18 лет не разработано [7].

Для оценки состояния пациента возможно применение [1,2,7,8]:

- оценки активности болезни врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- оценка активности болезни родителем пациента/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- индекс функциональной недостаточности пациентов по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

Содержание опросников представлено в Приложениях Г1-Г3.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Поражение кожи [1–5].

Развивается почти у всех пациентов с СС. Наряду с классическими, может проявляться атипичными для СС вариантами – очаговым или линейным поражением, гемиформами.

Типична стадийность поражения – отек, индурация, атрофия. У одного пациента можно увидеть разные стадии кожного синдрома.

На *стадии отека* появляется плотный отек кожи и подлежащих тканей. Кожа может приобретать лилово-розовую окраску; собирается в утолщенную, по сравнению с нормой, складку; возможно развитие диффузной гиперпигментации кожи без ее уплотнения.

На *стадии индурации (склероза)* плотность кожи увеличивается, а эластичность уменьшается; кожа приобретает цианотично-бурый цвет за счет гипер- и диспигментации и утолщается настолько, что ее невозможно собрать в складку. Формируются сгибательные контрактуры.

На *стадии атрофии* кожа истончается, появляется характерный блеск, развивается диспигментация (элементы как гипер-, так и депигментации). Вследствие атрофии волосяных фолликулов, потовых и сальных желез кожа становится шершавой, сухой, исчезает волосяной покров. Уменьшается ротовая апертура, формируются радиальные складки вокруг рта, истончается красная кайма губ – формируется симптом «кисета». На лице, руках, в зоне декольте и на других участках появляются телеангиэктазии – сгруппированные в пучок расширенные капилляры и венулы (неполноценный компенсаторный ангиогенез на фоне ишемии), их число со временем увеличивается. Развивается атрофия подкожной жировой клетчатки, мышц.

У 19% пациентов с СС в мягких тканях могут появляться кальцинаты – небольших размеров подкожные и внутрикожные отложения солей кальция; обычно располагаются на пальцах, в местах механического воздействия. Кальцинаты могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв.

Синдром Рейно [1–5].

Развивается у 75–78% пациентов с СС (у детей процесс может протекать стерто, у взрослых – обязательный признак болезни). Часто является первым проявлением заболевания, предшествует поражениям других органов, развиваясь за многие месяцы и даже годы до них.

Вызывается и усиливается холодом, эмоциональным стрессом. В основе синдрома лежит симметричный пароксизмальный спазм артерий и артериол пальцев конечностей. Клинически это проявляется последовательным изменением окраски кожи (побеление − цианоз – покраснение), онемением и болью.

Синдром Рейно ассоциирован с ишемическими повреждениями кожи: дигитальными рубчиками и язвочками, сухим некрозом, гангреной, язвенным поражением кожи на участках, подвергающихся механическому воздействию (над коленными и локтевыми суставами, в области лодыжек, пяток). Остелиз развивается реже, чем у взрослых.

Поражение опорно-двигательного аппарата [1–5].

Развивается у одной трети пациентов.

Поражение суставов [1–5].

Суставной синдром развивается чаще, чем у взрослых, более выражен и сопровождается развитием стойких контрактур. Протекает в виде полиартрита с выраженным синовитом (в дебюте – нередко по типу ювенильного идиопатического артрита), теносиновитов.

С течением болезни экссудативный компонент воспаления уменьшается. При хроническом течении преобладают склерозирующие теносиновиты и поражение других периартикулярных тканей: развивается атрофия мышц, формируются склеродактилия, сгибательные контрактуры как мелких, так и крупных суставов. Редко развивается акроостеолиз – резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, проявляющаяся уменьшением объема мягких тканей концов пальцев, их укорочением и деформацией.

Поражение мышц [1–5].

Миопатический синдром развивается у 20-32% пациентов, как правило, представлен невоспалительной фиброзной и воспалительной миопатией.

Для фиброзной миопатии характерны незначительная слабость проксимальных групп мышц, умеренное повышение уровня КФК; для воспалительной – миалгии, проксимальная мышечная слабость, значительное повышение активности КФК в сыворотке крови, воспалительные изменения при электромиографии (ЭМГ) и в биоптатах.

Поражение внутренних органов [1–5].

Развиается реже и протекает легче, чем у взрослых.

Поражение желудочно-кишечного тракта [1–5].

Развается у 42-74% пациентов с СС, в ряде случаев несколько раньше появляются симптомы поражения кожи.

Гипотония пищевода наблюдается у 75−90% пациентов с СС. Клинически проявляется изжогой, дисфагией.

У 30% пациентов с СС диагностируется гастроэзофагеальный рефлюкс, при котором нередко выявляются эрозии и язвы пищевода. У отдельных больных развивается дилатация пищевода. Гастроэзофагеальный рефлюкс с рецидивирующей микроаспирацией, связан с прогрессированием и тяжестью интерстициального поражения легких, как у взрослых, так и у детей с СС.

Гипотония желудка характеризуется чувством быстрого насыщения, отрыжкой, рвотой. Поражение кишечника проявляется поносом и (или) запором, синдромом мальабсорбции, который усиливается при избыточном росте патогенной флоры кишечника вследствие замедления пассажа пищевых масс.

Вследствие несостоятельности сфинктеров прямой кишки развивается недержание кала.

Поражение легких [1–5].

Развивается у 30-55% пациентов с СС, роявляется легочной артериальной гипертензией, интерстициальным поражением легких, поражением плевры.

Легочная артериальная гипертензия развивается у 5−10% пациентов с СС, преимущественно с лимитированной формой на поздних стадиях. Клинически проявляется одышкой, при аускультации выслушивается акцент II тона на легочной артерии. Ранним признаком может быть изолированное (без снижения легочных объемов) снижение диффузионной способности легких (<60% от должной величины). Достоверный диагноз устанавливают только с помощью катетеризации правых отделов сердца (повышение давления в легочной артерии> 25 мм рт.ст. в покое).

Легочная (неартериальная) венозная гипертензия может развиваться вследствие поражения паренхимы легких и (или) левых отделов сердца.

Интерстициальное поражение легких

Клинические симптомы интерстициального поражения легких выражены слабо и неспецифичны. У большинства пациентов с СС они становятся очевидными только при массивном поражении или на поздней стадии болезни. Проявляется одышкой, непродуктивным кашлем, крепитацией при аускультации. Конечной стадией является фиброз легочной ткани.

Наряду с прогрессирующей артериальной легочной гипертензией интерстициальное поражение легких определяет основные причины смерти при СС.

Поражение плевры.

Развивается фиброз (экссудативное воспаление нехарактерно). При выраженных обострениях иногда может выявляться небольшое количество экссудата в плевральных полостях.

Поражение почек [1–5].

Развивается у 30% пациентов с СС, проявляется хронической нефропатией склеродермическим почечным кризом, ишемической нефропатией.

Хроническая нефорпатия характеризуется относительно доброкачественным поражением сосудов, медленным (в течение многих лет) бессимптомным снижением клубочковой фильтрации и минимальными изменениями мочевого осадка.

Склеродермический почечный криз – жизнеугрожающее состояние, наблюдается у 2–5% пациентов детского возраста с СС и является следствием васкулопатии. Проявляется внезапным и стремительным развитием острой почечной недостаточности, артериальной гипертензией, быстро принимающей злокачественный характер. Летальность составляет 40–50%.

Ишемическая нефропатия развивается на фоне стеноза почечных артерий.

Поражение сердца [1–5].

Встречается редко (клинически выявляется в 5-15% случаев). Во многих случаях протекает бессимптомно и диагностируется только при проведении инструментальных исследований.

Является основной причиной смерти у детей с СС.

Клинические проявления включают аритмию (чаще наджелудочковая, чем желудочковая), застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию и перикардит.

По данным электрокардиографии могут выявляться признаки ишемии и очагово-рубцовые изменения миокарда; эхокардиографии - снижение сократительной способности миокарда, зоны гипо- и акинезии, расширение полостей сердца.

Для поражения миокарда характерно «пятнистое» (некоронарогенное) распределение очагов фиброза. Поражение эндокарда нехарактерно. Перикардит протекает стерто, выражен слабо (незначительная сепарация листков перикарда при эхокардиографии).

Поражение нервной системы [1–5].

Встречается редко (менее 5% пациентов с СС).

Проявляется полиневритическим синдромом, синдромом запястного канала и другими туннельными синдромами. Также развивается тригеминальная сенсорная нейропатия – одно- или двустороннее онемение лица, сочетающееся с болью и парестезиями; встречается редко, иногда до развития основных клинических проявлений болезни.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Обследование пациентов с подозрением на системный склероз

2.1.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется провести анализ жалоб у всех пациентов с подозрением на СС с целью разработки плана обследования и выявления клинических проявлений СС [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в дебюте заболевания и с течением болезни пациенты могут жаловаться на похудание, слабость, утомляемость, неустойчивость настроения, выпадение волос, повышение температуры от 37,0 ºС до 38,0 ºС, уплотнение, истончение и атрофию кожи на верхних и/или, нижних конечностях, и/или на лице, и/или на туловище; побледнение пальцев рук и/или ног, и/или в области кончика носа, и/или подбородка, и/или кончика языка с онемением, болью, последующим, посинением и/или покраснением; сухость во рту, сухость в глазах, на онемение и боли в половине лица, на расширение капилляров на лице, верхней половине туловища, на руках (телеангиэктазии), на боли, утреннюю скованность, ограничение движений в суставах; мышечную слабость, боли в мышцах; затруднение при глотании; при дыхании, отрыжку с забросом содержимого в горло, рвоту, быструю насыщаемость, вздутие живота, запоры, недержание кала [9]. Дебют СС как правило,*

постепенный, течение длительное, характеризующееся периодами неактивной болезни и высокой активности, с развитием тяжелых системных проявлений.

- Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матерей всех пациентов с подозрением на СС с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *выяснение наличия урогенитальных и других инфекций (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.), которые могут быть триггерами СС у ребенка, до и во время беременности. Данные о течении предыдущих беременностей. Необходимо выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Все эти патологии могут быть следствием внутриутробного инфицирования плода, в частности вирусной и бактериальной инфекцией. Данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течении родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза жизни всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *особое внимание необходимо обратить на клинические проявления инфекций, наличие контакта с больным туберкулезом; аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки; на инсоляцию.*

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,2,9–11] . (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *необходимо установить, есть ли у пациента родственники первой или второй линии родства, страдающие ревматическими болезнями, в частности системным склерозом, ревматоидным артритом, острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, и др., болезнью Рейтера, болезнью Бехтерева, болезнью Крона, язвенным колитом, псориазом.*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *оценить характер дебюта (острый или подострый). Необходимо выяснить, что предшествовало развитию болезни (травма, ОРИ, бактериальная инфекция, прививка, инсоляция, психологическая травма, урогенитальная, кишечная инфекция, конъюнктивит, бронхолегочная инфекция, отит), получал ли пациент антибактериальные препараты и/или глюкокортикоидные гормоны: какие, какова была их доза и продолжительность приема.*

2.1.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, в условиях ревматологического стационара, всем пациентам с подозрением на СС [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется провести оценку общего состояния всем пациентам с целью последующего динамического мониторинга [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *общее состояние может быть средней тяжести, иногда тяжелое. Тяжесть состояния определяется распространенностью поражения.*

- Рекомендуется проводить термометрию общую всем пациентам с целью оценки выраженности и характера лихорадки [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *как правило, лихорадки при СС не отмечается, редко наблюдается длительный стойкий субфебрилитет.*

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов всем пациентам с целью определения степени поражения кожных покровов и признаков васкулита [1,2,9–14]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *у детей кожный синдром, наряду с классическими, может быть представлен атипичными для СС вариантами – очаговым или линейным поражением, гемиформами.*

Для поражения кожи типична стадийность – отек, индурация, атрофия. У одного больного можно увидеть разные стадии кожного синдрома.

На стадии отека *появляется плотный отек кожи и подлежащих тканей. Кожа может приобретать лилово-розовую окраску; собирается в утолщенную по сравнению с нормой складку*

На стадии индурации (склероза) *плотность кожи увеличивается, а эластичность уменьшается; кожа приобретает цианотично-бурый цвет за счет гипер- и диспигментации и утолщается настолько, что ее невозможно собрать в складку. Формируются сгибательные контрактуры.*

На стадии атрофии *кожа истончается, появляется характерный блеск, развивается диспигментация (элементы как гипер-, так и депигментации). Вследствие атрофии*

волосяных фолликулов, потовых и сальных желез кожа становится шершавой, сухой, исчезает волосяной покров. Уменьшается ротовая апертура, формируются радиальные складки вокруг рта, истончается красная кайма губ – формируется симптом «кисета». Также развивается атрофия подкожной жировой клетчатки, мышц.

Телеангиоэктазии – *на лице, руках, в зоне декольте и на других участках появляются телеангиэктазии – сгруппированные в пучок расширенные капилляры и венулы (неполноценный компенсаторный ангиогенез на фоне ишемии), их число со временем увеличивается.*

Кальцинаты – *появляются в мягких тканях у 19% больных СС – небольших размеров представляют собой подкожные и внутрикожные отложения солей кальция; обычно располагаются на пальцах, в местах механического воздействия; могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв.*

Синдром Рейно *– развивается у 75–78% больных СС (у взрослых – обязательный признак болезни). Часто является первым проявлением заболевания, предшествует поражению органов, развиваясь за многие месяцы и даже годы. Вызывается и усиливается холодом, эмоциональным стрессом. Проявляется последовательным изменением окраски кожи (побеление − цианоз – покраснение), онемением и болью. Является следствием симметричного пароксизмального спазма артериол пальцев конечностей.*

При синдроме Рейно страдают преимущественно мелкие сосуды, а именно артериолы и капилляры. Стенки этих сосудов воспаляются, а их просвет сужается.

Под воздействием провоцирующих факторов (холод, стресс) сосуды резко сужаются, а кровообращение нарушается. Хуже всего кровь циркулирует в дальних (дистальных) частях тела, таких как пальцы рук и ног, подбородок, кончик носа. Это объясняет проявление симптомов синдрома Рейно именно в этих участках тела. При резком сужении мелких сосудов кожа в этом участке начинает бледнеть из-за недостатка кровоснабжения. При отсутствии крови в тканях развиваются трофические нарушения, которые сопровождаются болью. Поскольку кровь не циркулирует, она накапливается в венах. Полнокровные вены придают впоследствии синюшную окраску кожным покровам.

Фазы синдрома Рейно: *первая фаза (вазоконстрикторная) – проявляется бледностью кожных покровов, длиться 10–15 минут; вторая фаза (цианотичная) – бледность сменяется синюшной окраской кожных покровов, которая длится пару минут; третья фаза (реактивной гиперемии) – проявляется покраснением кожных покровов.*

Трехфазная смена цвета кожных покровов (побледнение – посинение - покраснение) наблюдается не у всех пациентов и не всегда. Иногда может быть две или всего лишь одна

фаза. Длительность фаз также не всегда постоянная и зависит от тяжести основного заболевания и реактивности всего организма.

Побледнение кожи рук – *развивается первым в течение 5–10 минут после воздействия провоцирующего фактора (выход на холод, эмоции). Бледность развивается из-за резкого спазма кровеносных сосудов. В результате в них нарушается циркуляция крови. Замедленный кровоток в суженных артериях кисти и придает коже такой бледный цвет. Чем хуже циркуляция крови в сосудах, тем бледнее кисти рук.*

Боль – *сопровождает первую фазу синдрома Рейно. Из-за плохого кровоснабжения ткани хуже снабжаются кислородом, в результате чего в них нарушается обмен веществ. Однако боль может также наблюдаться и фазе покраснения.*

Онемение – *развиваться после болевого синдрома, до или вместо него. Развитие этого ощущения, как и болевого синдрома, связано с нарушенным метаболизмом в тканях из-за отсутствия кислорода. Онемение сопровождается ощущением покалывания в пальцах, что также обусловлено нарушением кровоснабжения. Онемение с ощущением покалывания проходит после восстановления циркуляции крови.*

Синюшность кожных покровов – *приходит на смену бледной окраске. Синюшность обусловлена кровенаполнением и застойным явлением в венах. Из-за резкого спазма движение крови в артериях приостанавливается, но в то же время вены берут на себя всю нагрузку. Этот венозный застой придает коже синюшную окраску (так как вены имеют голубоватый оттенок). Для второй фазы более характерно появление так называемых парестезий (онемение, ощущения ползания мурашек, покалывание), которые развиваются вследствие венозного застоя.*

Покраснение – *является третьей фазой синдрома Рейно, которая идет вслед за синюшностью кожных покровов. Покраснение обусловлено расширением ранее суженных артерий и притоком крови к сосудам кожи. В результате этого кисти рук вслед за бледностью и синюшностью приобретают красный оттенок.*

У детей синдром Рейно может протекать стерто; он ассоциирован с ишемическими повреждениями кожи: дигитальными рубчиками и язвочками, сухим некрозом, гангреной, язвенным поражением кожи на участках, подвергающихся механическому воздействию (над коленными и локтевыми суставами, в области лодыжек, пяток).

- Рекомендуется провести осмотр и пальпацию лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления лимфаденопатии [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *лимфаденопатия для СС не характерна.*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, анамнеза, осмотр, перкуссию, пальпацию и аускультацию органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков поражения сердца и сосудов [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при обследовании патологические изменения в сердечно-сосудистой системе могут не выявляться. Редко - признаки сердечной недостаточности; приглушенность сердечных тонов; шум трения перикарда; нарушение ритма сердца и артериальная гипотензия.*

Исследование пульса и измерение артериального давления (АД) на периферических артериях проводится на симметричных участках. Повышение АД может свидетельствовать о склеродермической нефропатии.

Легочная артериальная гипертензия развивается у 5–10% больных, преимущественно с лимитированной кожной формой на поздних стадиях. Клинически проявляется одышкой, при аускультации выслушивается акцент II тона на легочной артерии. Легочная (артериальная) гипертензия может развиваться вследствие поражения паренхимы легких и (или) левых отделов сердца.

- Рекомендуется провести анализа жалоб, анамнеза, осмотр, перкуссию, пальпацию и аускультацию органов дыхательной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1,2,9–11,13]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *клинические симптомы выражены слабо и неспецифичны. У большинства пациентов они становятся очевидными только при массивном поражении или на поздней стадии болезни: одышка, непродуктивный кашель, крепитация. Конечной стадией является фиброз легочной ткани. Наряду с прогрессирующей артериальной легочной гипертензией интерстициальное поражение легких определяет основные причины смерти пациентов с СС. Поражение плевры: развивается фиброз (экссудативное воспаление нехарактерно). При выраженных обострениях иногда может выявляться небольшое количество экссудата в плевральных полостях. При аускультации может выслушиваться шум трения плевры.*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, анамнеза, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1,2,9–11,13,15–17]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *поражение желудочно-кишечного тракта развивается у 30% детей с СС, у пациентов с поражением ЖКТ наблюдается снижение массы тела.*

Поражение полости рта: телеангиоэктазии в слизистой; паротит – как проявления сухого синдрома, проявляющийся сухостью во рту, выпадение зубов вследствие ишемических изменений в мембране периодонта.

Поражение пищевода: гипотония пищевода наблюдается у 75−90% больных. У большинства больных протекает бессимптомно. Но может проявляться дисфагией. У 30% больных СС диагностируется гастроэзофагеальный рефлюкс с забросом желудочного содержимого в горло с последующей аспирацией, кашлем и рвотой. Рефлюкс проявляется болью за грудиной, напоминающую ишемическую, с иррадиацией в нижнюю челюсть, ухо, в плечо, в область спины. У отдельных больных развивается дилатация пищевода.

Гипотония желудка и 12-перстной кишки характеризуется чувством быстрого насыщения, отрыжкой, болью и чувством тяжести в эпигастрии. Возможны симптомы язвенной болезни 12-перстной кишки.

Поражение тонкого кишечника у детей развивается редко. Проявляется чувством вздутия живота, поносом и (или) запором, синдромом мальабсорбции, проявляющегося частыми поносами с большим количества жира в фекалиях, чередующиеся с запорами. Синдром мальабсорбции приводит к потере массы тела. Проявления мальабсорбции усиливаются при избыточном росте патогенной флоры кишечника вследствие замедления пассажа пищевых масс.

Поражение толстого кишечника также наблюдается редко. Проявляется запорами, недержанием кала вследствие несостоятельности сфинктеров прямой кишки.

При осмотре: вздутие живота, возможно выявление увеличения размеров печени и селезенки, при пальпации – выраженная болезненность в эпигастрии, точках проекции 12-перстной кишки, поджелудочной железы, в области края печени, по ходу кишечника.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, анамнеза, осмотр, перкуссию и пальпацию органов мочевыделительной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *поражение почек развивается у 30% больных СС.*

Хроническая нефропатия характеризуется относительно доброкачественным поражением сосудов, медленным (в течение многих лет) бессимптомным снижением клубочковой фильтрации и минимальными изменениями мочевого осадка.

Склеродермический почечный криз развивается у 2–5% больных СС и является следствием васкулопатии. Проявляется внезапным и стремительным развитием острой почечной недостаточности, артериальной гипертензией, быстро принимающей злокачественный характер. Летальность составляет 40–50%.

Ишемическая нефропатия развивается на фоне стеноза почечных артерий.

- Рекомендуется провести осмотр суставов всем пациентам с целью выявления активного артрита [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *необходимо обследовать суставы на наличие припухлости. Следует оценить температуру кожи над суставами, а затем – разницу температур симметричных участков кожи*

- Рекомендуется провести определение объема движения во всех суставах: определение объема пассивного движения одного сустава в одной плоскости, определение объема активного движения одного сустава в одной плоскости с целью выявления функциональной недостаточности [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при движениях в суставах у пациентов с СС выявляется симптом «трения» или «крепитации» сухожилий». Этот симптом часто предшествует уплотнению кожи. Возникает вследствие склерозирования тканей сухожильных влагалищ и самих сухожилий. Определяется как «хруст» в суставах при пальпации суставов во время активных и пассивных движений.*

В случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений.

Оценивают объем движений:

- *Шейный отдел позвоночника. Попросить: забросить голову назад (разгибание в норме – 50-60°), достать подбородком до грудины (сгибание в норме – 45°), повернуть голову вправо, влево (ротация в норме 60-80°), положить голову на правое и левое плечо (боковое сгибание – 40°).*
- *Челюстно-височные суставы. Попросить: открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть, произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.*
- *Плечевые суставы. Попросить: поднять руки через стороны вверх, достать правое и левое ухо через затылок, достать правую и левую лопатку противоположной кистью сзади, снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.*
- *Локтевые суставы. Попросить: положить кисти на плечи (в норме угол сгибания не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме – не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°).*
- *Лучезапястные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – 70°), ладонное сгибание (в норме – 90°).*
- *Мелкие суставы кистей рук. Попросить: собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы.*
- *В норме пальцы легко касаются ладони.*

- *Тазобедренные суставы: проверить отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).*
- *Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребенок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи.*
- *Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.*
- *Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.*
- *Проверить симптом баллотации надколенника.*
- *Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребенка на спине.*
- *Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы кнаружи – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.*

- Рекомендуется оценить походку всем пациентам с целью выявления характера ее нарушения [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *варианты походки:*

- *с быстрым переносом массы тела с больной ноги на здоровую (поражение коленных, тазобедренных суставов, стоп). Больной встает на всю стопу или носок (поражение пятки),*
- *«утиная» – переваливающаяся (двустороннее поражение тазобедренных суставов).*

Наблюдение за походкой при ходьбе и беге: хромота у пациента – это важный диагностический ключ для выявления боли или скованности.

- Рекомендуется провести осмотр скелетно-мышечной системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [1,2,9–11,13,18]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при СС развивается миопатический синдром, который проявляется невоспалительной фиброзной и воспалительной миопатией. При осмотре выявляются мышечная атрофия, снижение мышечной силы. Для невоспалительной фиброзной миопатии характерна незначительная слабость проксимальных групп мышц; для воспалительной – миалгии, выраженная слабость в проксимальных группах мышц.*

- Рекомендуется исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой у всех пациентов, перед назначением противоревматической терапии с целью проведения дифференциальной диагностики [1,2,9–11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза: ювенильный идиопатический артрит («сухой полиартрит»), ювенильный дерматополимиозит, диффузный эозинофильный фасциит, склередема Бушке, мультифокальный фиброз, паранеопластическая склеродермия, псевдосклеродермия, прогерия, фенилкетонурия или пансклеротическая морфеа.*

2.1.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [1,2,9–11,19]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *для СС возможно развитие анемии хронического заболевания, гемолитическая анемия – редко; лейкоцитоз не характерен, но может свидетельствовать о выраженной васкулопатии и поражении мышц; эозинофилия развивается у 15% пациентов. СОЭ может быть в пределах нормы, незначительно или существенно повышена в зависимости от активности болезни.*

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза), всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [1,2,10,20–24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *для СС характерна гиперкоагуляция. Проводится определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в*

крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III. В коагулограмме (ориентировочном исследовании системы гемостаза) о гиперкоагуляции свидетельствуют: повышение протромбинового комплекса, сокращение международного нормализованного соотношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение фибриногена, Д- димера.

- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии антикоагулянтами с целью оценки состояния системы гемостаза [1,2,25–28]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза [22,29–32]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови всем пациентам с целью выявления патологических изменений [2,10,19,23,33–36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия свидетельствуют о развитии нефротического синдрома; повышение общего билирубина в основном за счет непрямой фракции – о развитии гемолиза; повышение КФК в 2 раза и более*

– о развитии воспалительной миопатии; незначительное повышение КФК – о развитии невоспалительной фиброзной миопатии; креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – почечной недостаточности. Повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, уровня ферритина в сыворотке крови может наблюдаться при токсическом влиянии лекарственных препаратов, онкологическом заболевании, гемобластозе, лимфопролиферативном заболевании, другом ревматическом заболевании, сепсисе, что является основанием для продолжения проведения дифференциального диагноза.
Необходимо также проводить исследование СКФ по формуле Шварца для определения наличия или степени выраженности почечной недостаточности.

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью определения выраженности воспалительного процесса [3,8,34,35]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для СС не характерно, может коррелировать с выраженной васкулопатией и поражением мышц, а также наличием другого ревматического заболевания, вторичной инфекции.*

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови всем пациентам с целью оценки состояния иммунного статуса [19,34,37]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *уровень иммуноглобулинов крови сыворотки при СС может быть повышен при наличии высокого титра аутоантител.*

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-ССР) в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к РНК полимеразе I или III в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента всем пациентам с целью верификации диагноза и определения активности болезни [3,8,23,34–36,38–40]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при СС РФ определяется у 17% пациентов; АНФ – у 81−97%, антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70) – у 28–34%, антицентромерные антитела – у 7–8% больных.*

Положительные антитела к топоизомеразе I в будущем ассоциируются с развитием тяжелого поражения периферических сосудов, интерстициального фиброза легких, поражением почек, высокой смертностью. Антицентромерные антитела – с кальцинозом и телеангиоэктазиями. При лимитированном системном склерозе антицентромерные антитела ассоциируются с изолированной легочной гипертензией и поражением ЖКТ. Антитела к РНК-полимеразе I или III - с поражением почек. Антитела к рибонуклеопротеину (РНП) характерны для перекрестных синдромов и смешанного заболевания соединительной ткани. анти-ССР*, АНЦА, антитела к кардиолипинам и β2-гликопротеину при СС, как правило, не выявляются.*

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови всем пациентам с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [34]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции и никак не исключает наличие СС.*

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости) [1,2,41,42]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *определение группы крови выполняется каждому пациенту при наличии показаний для проведения инвазивного исследования.*

- Рекомендуется исследование популяций лимфоцитов всем пациентам с целью выявления/исключения иммунодефицитных состояний [1,2,6,19]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis* complex в крови всем пациентам с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулез [2,43–47]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (Chlamydia psittaci) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (Chlamydophila

pneumoniae) в крови, определение антител к хламидии трахоматис (Chlamydia trachomatis) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и поражением легких с целью выявления/исключения инфекционного процесса [1,2,48,49]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и диспептическими явлениями с целью выявления/исключения инфекционного процесса [1,49–51]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M,G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и диспептическими явлениями с целью выявления/исключения инфекционного процесса [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [1,2,52–54]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [1,2,55–58]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [1,2,55,59]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной цитомегаловирусной инфекции [1,57,58,60,61]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам с целью выявления /исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам с целью выявления /исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса [1,2,53,62–65]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) и проведение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*) всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [66–69]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) и определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*)

в крови всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [66–69]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови пациентам с признаками иммунодефицита с целью выявления/исключения инфицированности ВИЧ [70–72]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение молекулярно-биологического исследования крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными, с целью исключения токсоплазмоза [73]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к лейшмании (Leischmania) в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах с целью исключения лейшманиоза [74]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, анализа мочи методом Нечипоренко всем пациентам с целью подтверждения/исключения и/или определения степени поражения почек [1–3,8,10,13,35]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с болезнями почек и исключения других ревматических, не ревматических болезней и ятрогенных осложнений. При поражении почек при СС выявляется: протеинурия, гематурия, цилиндрурия.*

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина всем пациентам с фебрильной лихорадкой в крови для исключения сепсиса [1,2,75–79]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии*:* *проводится для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом). При остром воспалительном ответе значение будет высоким. При СС без инфекционных осложнений прокальцитониновый тест – отрицательный.*

- Рекомендуется проведение копрологического исследования пациентам с диареей для исключения поражения кишечника [1,2,80]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *наличие большого количества жира свидетельствует о поражении тонкого кишечника и наличии синдрома мальабсорбции*

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные

микроорганизмы всем пациентам с целью исключения контаминации носоглотки патогенной и условно-патогенной флорой [1,2,24,81]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с лихорадкой с целью исключения острого воспалительного ответа (сепсиса) и бактериемии [1,2,24,53,82–86]. (УДД 5, УУР С)

2.1.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов всем пациентам с целью выявления увеличения размеров и изменения паренхимы почек, печени и селезенки, лимфаденопатии [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *проводят ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комлпексное), ультразвуковое исследование почек, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона). Выявляются увеличение размеров желудка, признаки хронического панкреатита, поражения желчевыводящих путей. УЗ-признаки поражения почек, нарушение почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев. Увеличение мезентериальных лимфоузлов с целью СС не характерно.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с целью оценки состояния сердца [8,10,18,35,87]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *при эхокардиографии могут выявляться снижение сократительной способности миокарда, зоны гипо- и акинезии, расширение полостей сердца, утолщение стенки и снижение комплаенса левого желудочка, выпот в перикард.*

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [8,10,18,35,87]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *основными признаками поражения сердца на электрокардиограмме являются: атриовентрикулярная блокада от первой степени до второй и даже третьей; блокада правой и левой ножки пучка Гиса, преждевременные сокращения предсердий и желудочков(экстрасистолы), неспецифические изменения зубца Т, признаки гипертрофии желудочков. Наиболее часто возникают суправентрикулярные аритмии. При формировании легочного сердца, вторичного к фиброзу легких и/или легочной гипертензии – признаки нагрузки/гипертрофии правых отделов сердца.*

- Рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания всем пациентам с целью оценки состояния бронхолегочной системы [8,35,88]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при поражении легких определяется снижение жизненной емкости легких, форсированного выдоха, диффузионной способности легких, повышение функционального остаточного объема.*

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования слюнных желез всем пациентам с целью исключения/подтверждения их поражения [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии мягких тканей головы с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью выявления/исключения поражения слюнных желез при синдроме Шегрена [1,2,11,89,90]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение капилляроскопии ногтевого ложа всем пациентам с целью оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла [1,2,8,13,35,91,92]. (УДД 2, УУР А)

Комментарии: *на ранней стадии выявляются единичные геморрагии, небольшое число расширенных (гигантских) капилляров, относительно хорошо сохраненное распределение капилляров и отсутствие явного уменьшения их плотности. Для поздней стадии характерны отсутствие гигантских капилляров и геморрагий или незначительное их число, дезорганизация капиллярной сети, неравномерное расширение капилляров и выраженное снижение их плотности; обнаруживаются обширные аваскулярные поля, кустовидные капилляры.*

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования сустава пациентам с поражением суставов с целью оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки и хряща [1,2,93]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *при ультразвуковом исследовании оценивается степень поражения суставов: наличие утолщения синовиальной оболочки, выпота, теносиновита, энтезита и эрозии костей. Поражение синовиальной оболочки проявляется наличием аномально гипоэхогенной ткани, связанной с линиями суставов или окружающими сухожилиями.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого

сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов с целью выявления деструктивных изменений костной ткани суставов, типичных и нетипичных для СС [1,2,93–95]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *наиболее характерными изменениями при СС являются: выраженная атрофия мягких тканей, резорбция концевых фаланг пальцев рук (акроостеолиз) преимущественно у пациентов с синдромом Рейно; резорбция в дистальных отделах лучевой и локтевой костей; периартикулярная и подкожная кальцификация, костные эрозии в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах, в первом карпометакарпальном суставе.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, для выявления роста паннуса, патологических изменений синовиальной оболочки и хряща [1,2,93,94]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение рентгенографии кистей пациентам с поражением суставов кистей рук с целью подтверждения/исключения поражения костей фаланг пальцев рук при СС[1,2,93–95]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии кистей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов кистей рук с целью подтверждения/исключения поражения мягких тканей фаланг пальцев рук при СС [1,2,93–95]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение панорамной рентгенографии верхней челюсти и проведение панорамной рентгенографии нижней челюсти всем пациентам с целью подтверждения/исключения поражения верхней и нижней челюсти, характерного для СС [1,2,93–96]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при радиологическом исследовании верхней и нижней челюсти выявляется увеличение расстояния между зубами и челюстью вследствие утолщения мембраны периодонта.*

- Рекомендуется проведение электромиографии игольчатой (одна мышца) пациентам с миопатическим синдромом с целью подтверждения/исключения поражения мышц [97–100]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при воспалительной миопатии выявляются воспалительные изменения в мышечной ткани.*

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью исключения поражения пищевода и желудка, харатерного для СС, а также воспалительных и эрозивно-язвенных процессов [8,24,36,98,101–105]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при ЭГДС может выявляться рефлюкс-эзофагит, эрозии и язвы слизистой оболочки нижней трети пищевода.*

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с Helicobacter pylori [8,10,98,101–106]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки с целью выявления поражения, харатерного для СС [8,10,98,101–108]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при патолого-анатомическом исследовании материала пищеварительного тракта при СС выявляются: поражение подслизистого слоя стенки, который замещается*

соединительной тканью, утолщение сосудистой стенки, атрофия мышечного слоя, фиброз, сужение просвета кровеносных сосудов. Атрофированные мышцы заменяются фиброзной тканью. Патологические изменения у детей наиболее выражены в пищеводе.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с биопсией толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам с клиническими проявлениями поражения кишечника с целью выявления/исключения поражения толстого кишечники, характерного для СС [8,36,98,101–105,109–111]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение пищеводной манометрии всем пациентам с целью подтверждения/исключения поражения пищевода при СС [1,112]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *по данным манометрии может выявляться снижение моторики пищевода, аперистальтичесике зоны, низкое давление в нижних отделах пищеводного сфинктера, что является причиной желудочно-пищеводного рефлюкса и может нарушать функцию дыхания, о чем свидетельствует высокая частота одновременной дисфункции пищевода и дыхания пр СС.*

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью подтверждения/исключения поражения легких при СС и выявления/исключения других ревматических болезней, онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза [1,2,8,10,13,46,88,113,114]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при поражении легких при СС выявляются: симптом «матового стекла», усиление интерстициального рисунка, фиброз, субплевральные микроузелки, линейные затемнения. При компьютерном исследовании также может выявляться резорбция в ребрах и ключицах.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки, с двойным контрастированием пациентам с патологичекими изменениями по данным ЭГДС с целью подтверждения/исключения поражения ЖКТ при СС [8,96]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при СС возможно снижение или отсутствие перистальтики в нижних отделах пищевода, дилатация в дистальных отделах пищевода, стриктуры и укорочение*

пищевода. Наличие воздуха в дистальном отделе пищевода при рентгенографии грудной клетки в боковой проекции свидетельствует в пользу диагноза СС.

- Рекомендуется проведение биопсии кожи с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи всем пациентам с целью установления диагноза [24,98]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *ангиит ранний признак заболевания, вокруг мелких сосудов – инфильтрация активированными лимфоцитами. В глубоких слоях дермы, в подкожно- жировой клетчатке, вокруг мелких сосудов выявляется скопление выявляется Т лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В более поздние сроки развивается гиалинизация сосудистой стенки и пролиферация эндотелия. Синдром Рейно, ренальный криз и легочная гипертензия связаны с атеросклерозом и фиброзом. В более поздних стадиях нити коллагена гомогенизируется, теряют структурность, утолщаются и уплотняются, эпидермис истончается, исчезают эпидермальные тяжи, развивается атрофия придатков кожи. При этом постоянно сохраняется воспалительная инфильтрация Т лимфоцитами.*

- Рекомендуется проведение биопсии почки с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала почек пациентам с признаками поражения почек с целью проведения дифференциального диагноза с другими ревматическими и не ревматическими болезнями и выявления/исключения морфологических изменений, типичных для СС [1,2,10,98,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при склеродермическом поражении почки выявляются множественные кортикальные некрозы и выраженные изменения сосудов: гиперплазия внутренней оболочки междольковых артерий, отложение большого количества гликозаминогликанов и фибриноидный некроз мелких артерий, афферентных артериол и капилляров клубочка.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии мышечной системы с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с миопатическим синдромом с целью выявления/исключения поражения мышц, харатерного для СС [2,3,94,113,114,116–118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением

анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью выявления поражения органов, характерных для СС, и выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза [2,3,40,94,113,114,116–118]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной томографии забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения при наличии противопоказаний к проведению МРТ с целью исключения поражения внутренних органов, харатерного для СС, и выявления/ исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза [2,94,113,116,117]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам с нетипичными для СС клиническими проявлениями и изменениями общего (клинического) анализа крови, до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения костного мозга [113,116,119]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *исследование проводится на этапе установления диагноза до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП. В случае применения ГК или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 нед. после их отмены.*

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов с целью выявления/исключения гемобластозов,

лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла [37,113,116,117]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *исследование проводится на этапе установления диагноза до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП. В случае применения ГК или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.*

- Рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, при необходимости, позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге с целью выявления/ исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний [113,116,117,120,121]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для СС, с целью выявления/исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [113,116,117,120,122,123]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза под контролем компьютерной томографии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, нетипичныеми для СС клиническими проявлениями и изменениями общего анализа крови на этапе обследования, до назначения ГК, и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью выявления/исключения

онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [113,116,117,120,124,125]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в случае применения ГК или иммунодепрессанта исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.*

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для СС, с целью выявления/исключения злокачественных, доброкачественных опухолей и метастатического поражения костей [113,116,117,120]. (УДД 5, УУР С)

2.1.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание с целью их исключения [1,2,116,120,126]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится по результатам обследования (компьютерной томографии органов грудной полости; магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием; цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологического и иммуноцитохимического исследования отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге; цитологического исследования препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла; позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)); сцинтиграфии полипозиционной костей; патолого-анатомическим исследованием*

биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиоптат) с применением иммуногистохимических методов, биопсии кости с патолого-анатомическимое исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными очаговыми пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или инфильтративными очагами в легких с целью исключения туберкулеза [2,46,114,127]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях не типичными для СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный всем пациентам с целью определения состояния ротовой полости [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления поражения органа зрения [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в обязательном порядке необходимо проведение биомикроскопии глаза. В начальных стадиях заболевания может определяться отек век, позже атрофические изменения, выпадение ресниц, на конъюнктиве век – ампулообразное расширение сосудов, на поздних стадиях болезни – атрофия конъюнктивы, эктропион. При развитии вторичного синдрома Шегрена – положительная проба Ширмера.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердечно-сосудистой системы с целью определения состояния сердечно-сосудистой системы и разработки плана обследования [1,2,128]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с поражением желудочно-кишечного тракта с целью определения состояния органов желудочно-кишечного тракта и разработки плана обследования [1,2,80,106]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с неврологической симптоматикой с целью исключения патологии

центральной и периферической нервной системы, в том числе при злокачественных и доброкачественных новообразованиях [1,2,129]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *поражение нервной системы проявляется вегетативной неустойчивостью (нарушение потоотделения, терморегуляции, вазомоторные реакции кожи), эмоциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью и мнительностью, бессонницей. Развивается также полиневритический синдром, синдромом запястного канала и другие туннельные синдромы, тригеминальная сенсорная нейропатия – одно- или двустороннее онемение лица, сочетающееся с болью и парестезиями. Встречается редко, иногда до развития основных клинических проявлений болезни.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный всем пациентам с поражением почек с целью разработки плана обследования [1,2,130]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–генетика первичный пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы с целью решения вопроса о проведении молекулярно-генетического исследования и исключения наследственных заболеваний/моногенных аутовоспалительных синдромов [1,131]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований с целью оценки их состояния [42,132,133]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [134,135]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется суточное наблюдение врачом–анестезиологом–реаниматологом всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ОПН), с целью оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [134,135]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в

условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом с целью достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [2,10,136,137]. (УДД 5, УУР С)

2.1.6. Критерии установления диагноза «Системный склероз»

Критерии диагноза ювенильной СС более «жесткие» (табл. 1), чем диагностические критерии у взрослых (табл. 2). Это связано с необходимостью исключения состояний, при которых может встречаться диффузное уплотнение кожи – эозинофильный фасциит, прогерия, фенилкетонурия или пансклеротическая морфеа. Специфичность критериев диагностики СС достигает 96%, чувствительность – 90%. Специфичность критериев диагностики ССД – 92%, чувствительность – 91%.

Таблица 1. Предварительные критерии диагноза ювенильной СС (F. Zulian и соавт., 2007) [138].

Большой критерий	
Проксимальная склеродермия/индурация кожи	
Малые критерии	
Кожные проявления	1. Склеродактилия
Периферические сосуды	Синдром Рейно Типичные изменения при капилляроскопии Дигитальные язвы
Поражение ЖКТ	Дисфагия Гастроэзофагеальный рефлюкс
Поражение сердца	Аритмия Сердечная недостаточность
Поражение почек	Острый склеродермический криз Впервые развившаяся АГ
Поражение легких	Легочный фиброз (КТ высокого разрешения/рентгенография) Снижение диффузионной способности легких < 80% Легочная гипертензия
Неврологические проявления	Нейропатия Синдром запястного канала
Костно-мышечная система	Крепитация сухожилий Артрит Миозит
Лабораторные маркеры	Антиядерные антитела Специфичные для ССД аутоантитела (антицентромерные, анти-Scl-70 антифибриллярные, анти-PM-Scl; антифибриллиновые, или антитела к РН полимеразе I и III)
Для установления диагноза ЮССД у пациента в возрасте младше 16 лет необходимо сочетание большого критерия (проксимальной склеродермы) и как минимум 2 из 20 малых критериев.	

Таблица 2. Классификационные критерии для диагностики ССД у взрослых (F. Van den Hoogen и соавт., 2013) [139]**.**

Параметры	Варианты признаков	Балл
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)	–	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиоэктазии	-	2
5. Капилляроскопические изменения	-	2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	-	2
7. Феномен Рейно	-	3
8. Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III)	-	3
Параметры 2 и 3 включают по два варианта признаков. В общую сумму баллов добавляется только одно максимальное значение параметра. Диагноз ССД можно установить, если сумма баллов ≥ 9.		

2.2 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом системный склероз в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии

- Рекомендуется проведение обследования в условиях ревматологического стационара всем пациентам с установленным диагнозом СС, активная стадия с целью назначения/коррекции терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Жалобы и анамнез см. пункт 2.1.1.

Физикальное обследование см. пункт 2.1.2.

2.2.1 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения активности болезни и нежелательных эффектов НПВП и/или ГК, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП [1,2,8,9,11,13,19]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *одно-, двух или трехростковая цитопения может быть также нежелательным проявлением лечения НПВП и/или #метотрексатом**, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью оценки состояния системы гемостаза и решения вопроса о проведении его коррекции [1,2,8,20–24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III в крови*

- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии антикоагулянтами с целью оценки состояния системы гемостаза и разработки тактики антикоагулянтной терапии [1,2,25–28]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью разработки тактики антикоагулянтной терапии [1,2,22,29,30]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови,

определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [2,8,13,19,23,33,34]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или АЛТ, АСТ, и/или амилазы, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или К, и/или билирубина, и/или глюкозы и/или холестерина, триглицеридов может быть нежелательным проявлением лечения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП, и/или ГК. Пациентам с поражением почек, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, необходимо провести расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца перед назначением/ коррекцией противоревматической терапии с целью определения фильтрационной функции почек,*

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления воспалительной активности [3,8,34,36]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: *при СС уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, как правило, не повышается. Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с СС наблюдается при развитии бактериальных осложнений.*

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью решения вопроса о проведении ее коррекции [1,19,34,37]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *уровень иммуноглобулинов в крови может снижаться при развитии вторичного иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, наиболее часто при применении #ритуксимаба**.*

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови, определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), в крови, исследование уровня С3 фракции комплемента в крови, исследование уровня С4 фракции комплемента в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ССР) в крови, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к

РНК полимеразе I или III в крови, всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения активности болезни и разработки тактики лечения [3,8,23,34–36,38–40]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [34]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при повышении уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови необходима консультация врача-оториноларинголога и решение вопроса о дальнейшем обследовании с целью исключения очагов хронической инфекции ЛОР- органов.*

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, биопсия почки) или гемотрансфузий [1,2,41,42]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение исследования популяций лимфоцитов, пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния, развившегося в условиях иммуносупрессивной терапии [1,2,6,19]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения септического процесса [1,2,75,77–79]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии*:* *уровень прокальцитонина повышается при развитии бактериальной инфекции и острого воспалительного ответа.*

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [2,43–47,114,127,140]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,49–51,141,142]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M,G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется всем пациентам определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*); определение антител к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*); определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (Chlamydia pheumoniae) в крови; антител классов M, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью подтверждения/исключения активной хламидийной и/или микоплазменной инфекции и решения вопроса о проведения этиотропной терапии [1,2,48,49,141,143]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью лабораторного подтверждения/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,2,52–54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью лабораторного подтверждения/исключения активной цитомегаловирусной, инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,2,55–58]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью лабораторного подтверждения/исключения активной герпетической инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,2,55,59]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью подтверждения/исключения активной цитомегаловирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,57,58,60]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови с целью подтверждения/исключения заболеваний, активной герпетической инфекции и решения опроса о проведении этиотропной терапии [1,2,53,62–65]. (УДД 3, УУР С)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [144]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [144]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [60,76,145–147]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [148,149]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus)* в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [150]. (УДД 1, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp*.) в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической

терапии с целью исключения контаминации носоглотки аэробными и факультативно анаэробными микроорганизмами [1,2,24,141,156]. (УДД 2, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения сепсиса [1,2,53,82–86,157]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи перед назначением/коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с целью оценки состояния мочевыделительной системы [1,2,8,10,13,35]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *проводится всем пациентам перед назначением/ коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется исследование мочи методом Нечипоренко всем пациентам с целью подтверждения/исключения поражения почек [1,2]. (УДД 5, УУР С)

2.2.2 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение капилляроскопии ногтевого ложа с целью оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла проводится перед назначением/ коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с целью выявления патологичеких изменений капилляров ногтевого ложа [1,2,13,91,91,92]. (УДД 2, УУР А)

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью оценки состояния печени, селезенки, почек [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью оценки состояния функции сердца, выявления поражения эндокарда, миокарда, перикарда [8,10,18,35,87]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение регистрации электрокардиограммы всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью оценки состояния функции сердца [8,10,18,35,87]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиограммы перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью разработки индивидуальной программы кардиотропной терапии [128,158,159]. (УДД 3, УУР С)

- Рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления пациентам с артериальной гипертензией перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки индивидуальной программы гипотензивной терапии [128,158,159]. (УДД 3, УУР С)

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования слюнных желез всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью подтверждения/исключения синдрома Шегрена [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии мягких тканей головы с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью подтверждения/исключения синдрома Шегрена [1,2,11,89,90]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии*:* *проводится оценка состояния слюнных желез, оценка наличия структурных изменений характерных для синдрома Шегрена.*

- Рекомендуется всем пациентам проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания перед назначением/ коррекцией противоревматической терапии с целью оценки дыхательной функции [8,35,88]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение электромиографии игольчатой (одна мышца) пациентам с клиническими проявлениями миопатического синдрома перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления характера поражения и проведения топической диагностики [97–100]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии мышечной системы пациентам с клиническими проявлениями миопатического синдрома перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления объёма поражения [93,118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования сустава пациентам с поражением суставов перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [1,2,93,159]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при активном артрите определяется увеличение количества синовиальной жидкости, утолщение (разрастание) синовиальной оболочки.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения агрессивности течения заболевания [1,2,93–95]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *могут выявляться: остеопороз, деструктивные изменения костных структур, сужение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, редко наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, при длительной терапии ГК встречаются очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления степени разрастания синовиальной оболочки (паннуса), повреждения хряща, отека костного мозга, ранних проявлений асептического остеонекроза, кист Бейкера [1,2,93,94]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления/исключения поражения верхних отделов ЖКТ, характерных

для СС, а также воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с *Helicobacter pylor,i* и/или с применением НПВП, и/или ГК [8,24,36,98,101–105]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки с целью определения степени и характера поражения [8,10,98,101–108]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с Helicobacter pylori [8,98,101–105]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение бронхоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с поражением легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью получения бронхо-альвеолярной лаважной жидкости и проведения ее исследования [43,44,60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения очаговой, долевой, интерстициальной пневмонии, туберкулеза легких, пневмонита, плеврита, инфаркта легких [1,2,8,10,13,46,88,113,114]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения #ритуксимаба**. Интерстициальную пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого кашля/кашля с незначительным*

количеством мокроты/одышки, крепитаций/ослабления дыхания при аускультации, одышки.

- Рекомендуется проведение рентгенденситометрии пациентам, получающим или получавшим ГК, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления остеопении/остеопороза [160,161]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии почки с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала почек с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с впервые выявленными клиническими и лабораторными признаками поражения почек, а также пациентам с поражением почек, у которых биопсия ранее не проводилась, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения выраженности морфологических изменений [1,2,8,98,115]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии кожи с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам, которым биопсия ранее не проводилась перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, с целью определения выраженности морфологических изменений кожи при СС [24,98]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение колоноскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с биопсией толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам с клиническими проявлениями поражения кишечника с целью выявления характера поражения [8,36,98,101–105,109–111]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение пищеводной манометрии пациентам с признаками поражения пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения характера поражения пищевода [1,112]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки, с двойным контрастированием пациентам с признаками поражения пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии перед назначением/коррекцией противоревматической

терапии с целью определения объема поражения верхних отделов ЖКТ [8,96,112]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *исследование проводится не чаще 1 раза в 6мес.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматики с целью выявления поражения головного мозга [1,2,94,112,118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления поражения органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [2,3,94,113,114,116–118]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной томографии забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам при наличии противопоказаний к проведению МРТ перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления поражения органов брюшной полости и забрюшинного пространства [2,94,113,116–118]. (УДД 5, УУР С)

2.2.3. Иные диагностические исследования

Консультации специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения состояния ротовой полости и необходимости ее санации [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения увеита, а также пациентам, получающим ГК, с целью исключения осложненной катаракты [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *пациентам с осложненной стероидной катарактой назначается местная терапия.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам в связи с поражением сердечно-сосудистой системы в рамках СС перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [1,2,128]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с сопутствующей эндокринологической патологией, в том числе стероидным диабетом, с целью решения вопроса о проведении терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка) для гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [2,10,136,137]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [1,2,129]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [2,36,80,162]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине, с целью решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии и/или колоноскопии с целью определения состояния желудочно-кишечного тракта [1,2,80,106]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный пациентам с поражением почек с целью определения дальнейшего плана обследования и тактики терапии [1,2,130]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований с целью оценки их состояния [42,132,133]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [134,135]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется суточное наблюдение врачом–анестезиологом–реаниматологом всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ОПН), с целью оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [134,135]. (УДД 5, УУР С)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- Рекомендуется назначение патогенетической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза СС, в условиях ревматологического стационара [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение переключения на другой селективный иммунодепрессант (ингибитор янус-киназ) и/или дженерник исключительно по медицинским показаниям; не рекомендуется автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания и предотвращения развития нежелательных явлений [163–165]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется переключение на другой генно-инженерный биологический препарат и/или биоаналог исключительно по медицинским показаниям; не рекомендуется автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания, предотвращения формирования нейтрализующих антител и развития нежелательных явлений [163–165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в настоящее время зарегистрированы биоаналоги (биосимиляры) ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) анти-ФНО, а также дженерики ингибиторов янус-киназ, которые эквивалентны им по строению. Часть из этих препаратов в клинических испытаниях у взрослых пациентов показали схожую с оригинальными препаратами эффективность* [166]. *Оригинальный иммунодепрессант и/или селективный иммунодепрессант, и/или ГИБП не могут автоматически заменяться на дженерик и биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача, инициировавшего терапию иммунодепрессантом и/или селективным иммунодепрессантом, и/или ГИБП, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

- Рекомендуется коррекция терапии (переключение препаратов) до достижения эффективности или минимальной/низкой активности болезни у пациентов с длительно текущим заболеванием вне зависимости от применяемого препарата [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендуется назначение только НПВП (M01A) у пациентов с неустановленным диагнозом СС с целью купирования лихорадки и болевого синдрома на этапе обследования [1,2,36,167,168]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение НПВП (M01A) с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом СС [1,2,36,167,168]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется назначение диклофенака** (M01AB) детям старше 6 лет в дозе 0,5–3 мг/кг/сут. или #нимесулида (M01AX) детям старше 2 лет в дозе 1,5 мг/кг в 2–3 приема, (не более 5 мг/кг/сут.), детям старше 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сут. или мелоксикама (M01AC) детям старше 2 лет в дозе 0,125 мг/кг/сут. и детям старше 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сут., или ибупрофена** (M01AE01) детям старше 3 мес., до 30 мг/кг/сут. в 3–4 приема с целью достижения противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта [1,169–172]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии*:*

*Диклофенак** (M01AB) применяется у детей с 6 лет в таблетках и суппозиториях, в виде в/м инъекций (разрешен с 18 лет).*

#Нимесулид (M01AX) применяется у детей с 2-х лет в суспензии, старше 12 лет – в таблетках.

Мелоксикам (M01AC) применяется у детей с 2-х лет в суспензии, старше 15 лет в таблетках, в виде в/м инъекции разрешен с 18 лет.

*Ибупрофен** (M01AE01) применяется у детей старше 3 мес. в суспензии, старше 6 лет в таблетках, интервалы между приемами препарата 6–8 ч.*

*#Диклофенак** (M01AB), #нимесулид (M01AX), #мелоксикам (M01AC) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

- Не рекомендуется назначение ГК (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов (#метотрексата**, #микофенолата мофетила**, #циклоспорина**, #азатиоприна**, #циклофосфамида**), и/или ГИБП (#абатацепта** или #ритуксимаба** или #тоцилизумаба**) и/или #тофацитиниба** и/или #упадацитиниба** до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза СС (см. разделы 2, 3) [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *применение ГК, иммунодепрессантов (метотрексата**, #микофенолата мофетила**, циклоспорина**, азатиоприна**, циклофосфамида**), ГИБП (#абатацепта** или #ритуксимаба** или #тоцилизумаба**) и/или #тофацитиниба** и/или #упадацитиниба**, при онкологических и онко-гематологических заболеваниях, протекающих под маской СС, значительно затруднит в дальнейшем верификацию диагноза, так как они обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом, нивелируют клиническую и морфологическую картину злокачественных новообразований.*

- Рекомендуется назначение ГК #преднизолона** (H02AB) или #метилпреднизолона** (H02AB) для перорального приема в дозе 0,5−1 мг/кг/сут. до достижения явного клинического эффекта (в течение 1–3 мес. и более) с последующим постепенным снижением до поддерживающей (0,1-0,2 мг/кг/сут.) всем пациентам с активным СС (прогрессирующим диффузным поражением кожи, явными клиническими признаками воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит)) с целью индукции ремиссии СС [36,115,173,174]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при стойкой стабилизации состояния возможна полная отмена ГК, особенно при применении иммунодепрессантов. Большие дозы ГК (> 0,3 мг/кг/сут.) могут провоцировать развитие острой склеродермической почки, особенно при диффузной форме.*

- Рекомендуется проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** (H02AB) в дозе 10–30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд при высокой активности СС и/или опасных для жизни системных проявлениях с целью достижения быстрого противовоспалительного эффекта [1,2,175]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *пульс-терапия #метилпреднизолоном** (H02AB) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

- Рекомендуется назначение #метотрексата** (L01BA) в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в нед. подкожно или #микофенолата мофетила** (L04AA) в суточной дозе 1000-1500 мг/м^2/сут, разделенной на 2 приема со средней разовой дозой 600 мг/м^2 (максимальная доза 1500 мг 2 раза в день) перорально пациентам с поражением кожи, особенно в ранней стадии, миопатическим и суставным синдромами в сочетании (или без) ГК для перорального приема с целью индукции ремиссии СС [36,137,173,176–179]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#метотрексат** (L01BA) назначается по жизненным показаниям, по*

решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

*#микофенолата мофетил**(L04AA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение #фолиевой кислоты** (B03BB) в дозе 1 мг каждый день кроме дня приема #метотрексата** или 2,5 мг 1 раз в нед. перорально в период приема #метотрексата** (L01BA) с целью предотвращения побочных эффектов применения метотрексата** [36,115,173,176,177,180,181] . (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #циклофосфамида** (L01AA) внутривенно в виде пульс-терапии в дозе 500-1000 мг/м^2 (максимально 1 г) ежемесячно в течение 3-6 мес., пациентам с интерстициальным поражением легких, альвеолитом и/или поражением сердечно-сосудистой системы в сочетании с ГК для перорального приема с целью индукции ремиссии СС[1,2,137,182,183]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *#циклофосфамид** (L01XC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение препарата #месна** в дозе 240 мг/м^2 или 20% от дозы #циклофосфамида** в/в струйно (медленно) одновременно с введением #циклофосфамида** и через 4 и 8 часов после инфузии всем пациентам, получающим #циклофосфамид** с целью уменьшения риска уротоксичности [1,2,182,184]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) или #микофенолата мофетилом** (L04AA), или #циклофосфамидом** (L01AA), или невозможности проведения терапии #циклофосфамидом** (L01AA) назначение #ритуксимаба** (L01XC) в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела внутривенно 1 раз в нед. в течение 4-х последовательных нед. в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) или #микофенолата мофетилом** (L04AA) с целью индукции ремиссии СС [24,137,180,185–187]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *курсы лечения #ритуксимабом** (L01XC) (4 инфузии в течение 4-х последовательных нед.) проводятся 1 раз в 22-24 нед. и при сохраняющейся активности заболевания с учетом инфекционных и неинфекционных осложнений.*

*#Ритуксимаб** (L01XC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

*Дозы и порядок назначения #метотрексата** (L01BA) и #микофенолата мофетила** (L04AA) см. выше.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела внутривенно 1 раз в нед. в течение 4-х последовательных нед. в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) или #микофенолата мофетилом** (L04AA) в качестве ГИБП первого выбора пациентам с высокой активностью СС с целью индукции ремиссии СС [24,137,180,185–187]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *курсы лечения #ритуксимабом** (L01XC) (4 инфузии в течение 4-х последовательных нед.) проводятся 1 раз в 22-24 нед. и при сохраняющейся активности заболевания с учетом инфекционных и неинфекционных осложнений.*

*#Ритуксимаб** (L01XC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

*Дозы и порядок назначения #метотрексата** (L01BA) и #микофенолата мофетила** (L04AA) см. выше.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначения #ритуксимаба** (L01XC) и #циклофосфамида** (L01AA) осуществлять в комбинации с #ко-тримоксазолом** (JO1EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза/нед. или ежедневно всем пациентам с СС в соответствии с международными рекомендациями с целью профилактики пневмоцистной пневмонии [2,144,188]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) или #микофенолата мофетилом** (L04AA), а также при преимущественном поражении кожи, суставов и при отсутствии поражения легких назначение #абатацепта** (L04AA) в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 30 мин, по схеме 0, 2, 4 нед. и далее каждые 4 нед. в

комбинации с #метотрексатом** (L01BA) или #микофенолата мофетилом** (L04AA) с целью индукции ремиссии СС [1,137,189]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#абатацепт** (L04AA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется при неэффективности монотерапии #ритуксимабом** (L01XC) или в сочетании с #метотрексатом** (L01BA), или #микофенолата мофетилом** (L04AA), или #циклофосфамидом** (L01AA), при невозможности терапии #ритуксимабом**, а также при превалирующем поражении костно-мышечной системы назначение #тоцилизумаба**(L04AC) детям с массой тела ≥ 30 кг – в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед.; детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед. с целью индукции ремиссии СС [137,183] . (УДД 4, УУР С)

Комментарии*: #тоцилизумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) и/или #микофенолата мофетилом** (L04AA), и/или #циклофосфамидом** (L01AA), или #ритуксимабом** (L01XC), или #абатацептом** (LO4AA24), или #тоцилизумабом** (L04AC), а также при невозможности терапии #ритуксимабом** дополнительное назначение #тофацитиниба**(L04AA29) в дозе 2,5-5 мг 2 раза/сут. перорально при СС с поражением суставов, кожи и ее придатков с целью индукции ремиссии СС [137,190]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#тофацитиниб** (L04AA29) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) и/или #микофенолата мофетилом** (L04AA), и/или #циклофосфамидом** (L01AA), или #ритуксимабом** (L01XC), или #абатацептом** (LO4AA24), или #тоцилизумабом** (L04AC), или #тофацитинибом**(L04AA29) а также при невозможности терапии #ритуксимабом** назначение #упадацитиниба** (L04AA) пациентам старше 12 лет, с

массой тела ≥40 кг в дозе 15 мг/сут. перорально с целью индукции ремиссии СС [191]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *#упадацитиниб** (L04AA44) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение простагландина (C01EA) - #алпростадила**(C01EA01) внутривенно в суточной дозе 6 нг/кг/час (введение внутривенно дважды в день со скоростью не менее 50−75 мл/ч в течение не менее 2 часов, в течение 14 дней), с последующим снижением дозы до 3 нг/кг/час в течение 3-х дней пациентам с синдромом Рейно, некрозами, гангренами, а также при поражении нервной системы с целью сосудорасширяющего, антиагрегантного и ангиопротективного действия [2, 115,173,192–199]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение артериального давления, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем электрокардиограммы.*

*#Алпростадил** (C01EA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение препаратов, оказывающих влияние на микроциркуляцию:– блокаторов кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды (C08C) – #нифедипина** (C08CA) в дозе 1,25-7,5 мг/сут. в 1-4 приема или #амлодипина** (C08CA) в дозе 1,25-7,5 мг/сут пациентам с синдромом Рейно с целью сосудорасширяющего действия [2, 200–202]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *данные препараты применяются исключительно под контролем АД.*

*Нифедипин** (C08CA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

*#Амлодипин** (C08CA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение #дипиридамола** (B01AC07) в дозе 5 мг/кг/сут. в 2−3 приема перорально или #пентоксифиллина** (C04AD) - в дозе 15–100 мг/сут. перорально в сочетании с блокаторами кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды

(C08C) пациентам с синдромом Рейно с целью сосудорасширяющего, антиагрегантного действия [2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#дипиридамол** назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

*#Пентоксифиллин** (C04AD) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение ингибиторов АПФ (C09AA) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (C09CA) пациентам с поражением почек и артериальной гипертензией с целью достижения нефропротективного и гипотензивного эффекта [10,115,203]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (C09AA) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (C09CA) назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется назначение антигипертензивного средства для лечения легочной артериальной гипертензии (C02KX) – #бозентана** (C02KX) детям с массой тела от 10 до 20 кг в дозе 31,25 мг 1 раз/сут. в течение 4 нед., затем 31,25 мг 2 раза/сут.; детям с массой тела от 20 до 40 кг – 31,25 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, затем 62,5 мг 2 раза/сут.; детям с массой тела более 40 мг – 62,5 мг 2 раза/сут. в течение 4 нед., затем 125 мг 2 раза/сут. при синдроме Рейно, некрозах, гангренах, осложненных артериальной гипертензией легочного генеза при неэффективности блокаторов кальциевых каналов (C08) и #алпростадила** (C01EA01) с целью сосудорасширяющего действия [137,204]. (УДД 4, УУР С)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется немедленно прекратить введение/прием ГИБП/иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности с целью избежания развития жизнеугрожающего осложнения [140]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *ГИБП и/или иммунодепрессант, на который возникла аллергическая реакция, в дальнейшем применять у данного пациента запрещается.*

- Рекомендуется назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта и переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия после купирования аллергической реакции [2,140]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *выбор препарата и путь его введения зависит от тяжести аллергической реакции.*

- Рекомендуется немедленно отменить ГИБП/иммунодепрессант в случае развития непереносимости любой степени выраженности и провести переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия [140]. (УДД 4, УУР С)

- В случае развития инфузионной реакции на введение #ритуксимаба**(L01XC) рекомендуется прекратить инфузию с целью избежания развития жизнеугрожающих осложнений [205]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *гриппоподобная инфузионная реакция, как правило. развивается на первую инфузию #ритуксимаба** купируется временным прекращением его введения, назначением антигистаминных средств системного действия и/или ГК. После купирования реакции инфузию следует продолжить с коррекцией скорости введения препарата. Последующие инфузии #ритуксимаба** в большинстве случаев переносятся хорошо.*

- Рекомендуется назначение антитромботических средств (B01A), в том числе препаратов из группы гепарина (B01B), антиагрегантов, кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Xa (B01AF) при активном васкулите, гиперкоагуляции, развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластографии в соответствии с международными рекомендациями [20,21,86]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *антитромботические средства (B01A) вне возрастных показаний назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

- Рекомендуется проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции, пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител (J06BD) перед назначением/коррекцией терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, и/или ГК [206]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии до достижения клинической ремиссии или минимальной активности болезни всем пациентам с установленным диагнозом СС [1,2,7,137]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *клинический значимый эффект включает: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизацию или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, положительную динамику лабораторных показателей активности болезни, отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений (см. Приложения Г1-Г3).*

Основные принципы лечения системного склероза

- Главной целью лечения пациентов с СС является клиническая ремиссия – отсутствие симптомов воспалительной активности, включая системные проявления (см. Приложения (Г1-Г3)).
- Определение цели, выбор терапии должен базироваться на индивидуальных особенностях ребенка и согласовываться с родителем/пациентом.
- Активность болезни должна регулярно оцениваться и документироваться с использованием валидированных комплексных инструментов (см. Приложения Г1-Г3).
- Частота проведения контроля зависит от активности заболевания.
- Терапия должна корректироваться до тех пор, пока цель не будет достигнута.
- Мониторирование должно быть постоянным для обеспечения контроля сохранения ремиссии (цели).

A. Терапевтическая стратегия лечения СС основана на сотрудничестве родителей/пациента, детской ревматологической команды, осуществляющей лечение и реабилитацию пациента.

B. Системный склероз – заболевание с полимофрной клинической картиной, что предусматривает различные терапевтические подходы.

C. Основные цели лечения СС – контроль над клиническими и лабораторными проявлениями болезни, избежание развития коморбидных состояний и побочных эффектов лекарственных препаратов; обеспечение функциональной активности, роста, развития, высокого качества жизни и социальной адаптации ребенка.

D. Прекращение воспалительного процесса – необходимое условие достижения поставленных целей.

F. Для достижения цели необходим мониторинг активности болезни и коррекция терапии.

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется эндопротезирование сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение пересадки почки пациентам с почечной недостаточностью в терминальной стадии, развившейся на фоне СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

3.3. Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется в периоды обострения заболевания ограничивать двигательный режим ребенка [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза пациентам, получающим ГК [1,2,160,161]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуются шины, лонгеты, стельки с целью коррекции ортопедических нарушений пациентам с хроническим артритом, деформациями в суставах и нарушением роста нижних конечностей [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации – их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника следует носить корсет или реклинатор; при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержатель (мягкий, жесткий).*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется проведение услуги по медицинской реабилитации пациентам с системными поражениями соединительной ткани, воспалительными артропатиями, спондилопатиями [207–209]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится у всех пациентов; разрабатывается индивидуальная программа реабилитации; формулируются цели и задачи проведения реабилитационных мероприятий*

на основе реабилитационного диагноза и реабилитационного потенциала на день, на неделю, на весь период реабилитации; определяются двигательный режим, индивидуальные границы интенсивности применяемых воздействий на пациента, имеющего нарушения функций; разрабатывается индивидуальная программы ЛФК; определяются методы реабилитации: медикаментозные средства, кинезотерапия, механотерапия, в том числе лечебная механотерапия в воде, физиотерапия, экзоскелеты, информационные технологии, клинико-психологическая коррекция, эрготерапия; выбираются формы медицинской реабилитации на различных этапах ее применения, в различные периоды течения заболевания (индивидуальное, групповое занятие, занятие с применением телемедицинских технологий); осуществляется экспертное консультирование законных представителей детей, нуждающихся в медицинской реабилитации, и обучение их реабилитационным методикам, разрешенным к применению в домашних условиях, проведение школы ухода за тяжелобольным.

- Рекомендуется проведение физиотерапии всем пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении низкой степени активности заболевания, стадии неактивной болезни/ремиссии [207–209]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *разрабатывается план, формулируются цель и задачи применения физиотерапии у пациента с СС при реализации индивидуальной программы реабилитации; методы физиотерапии механотерапия, методы и санаторно-курортного лечения (воздействие климатом, грязевые ванны, ванны минеральные лечебные) выбираются в зависимости от различных периодов течения заболевания.*

- Рекомендуется проведение школы психологической реабилитации для пациентов с СС и их родственников [136,207–209]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *медицинская реабилитация обязательно сочетается с психологической реабилитацией детей и их родителей; разрабатывается индивидуальная программа психологической реабилитации и психотерапевтической программы с учетом клинической картины заболевания, выявленных психологических и психосоциальных механизмов психического расстройства, с учетом клинической картины, особенностей личности, психотерапевтической гипотезы, психотерапевтических мишеней, выбираются методы психологической интервенции (психологической терапии, психологического консультирования, клинико-психологической коррекции и психологической реабилитации); виды психотерапии (динамическая, когнитивно-поведенческая, экзистенциально-гуманистическая, психотерапии с помощью неосновных ее направлений – арт-терапия, телесно ориентированная психотерапия, психодрама, суггестивная психотерапия и т.п.);*

формы психотерапии (индивидуальная, семейно-супружеская, групповая, психотерапии в условиях естественной среды, средовой психотерапии).

Реабилитация в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации [36,207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур с целью оценки ее эффективности [2,207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки комплекса ЛФК в рамках индивидуальной программы реабилитации [2,36,207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации с целью оценки ее эффективности [2,207–209]. (УДД 5, УУР С)

Реабилитация в амбулаторно-поликлинических условиях

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–физиотерапевта первичный по медицинским показаниям с целью разработки программы физиотерапевтических процедур на основе рекомендаций врача–физиотерапевта стационара [207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре первичный по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы реабилитации на основе рекомендаций врача по лечебной физкультуре стационара [207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с целью контроля эффективности программы реабилитации [207–209]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности программы реабилитации [207–209]. (УДД 5, УУР С)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология СС окончательно не установлена.

- Рекомендуется проведение профилактики осложнений и обострений всем пациентам с СС с целью предотвращения прогрессирования заболевания инвалидизации детей [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *для профилактики обострений и осложнений СС под постоянным контролем клинических и лабораторных показателей активности заболевания проводится длительная поддерживающая терапия, разработанная с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни, а при необходимости ее коррекция; обеспечивается охранительный режим (ограничиваются психоэмоциональные и физические нагрузки, в период обострения дети обучаются на дому и посещают школу в стадии неактивной болезни/ремиссии, ограничиваются контакты с целью уменьшения риска развития инфекционных заболеваний); исключаются инсоляция, поездки в регионы с высоким уровнем инсоляции и применение УФО, обязательно используются солнцезащитные кремы, рекомендуется ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; предупреждается переохлаждение; разрабатывается индивидуальный подход к вакцинации; исключается применение живых вакцин, а также иммуностимуляторов.*

С целью снижения риска развития побочных эффектов противоревматических препаратов проводится регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей безопасности; исключается применение лекарственных препаратов, усиливающих токсичность ГК, иммунодепрессантов и ГИБП.

- Рекомендуется проведение профилактики побочных эффектов противоревматической терапии всем пациентам с СС с целью предотвращения развития тяжелых последствий [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *для снижения риска развития побочных эффектов противоревматических препаратов проводится регулярный мониторинг безопасности терапии (см. Приложения*

Г1-Г3), исключается применение лекарственных препаратов, усиливающих токсичность ГК, иммунодепрессантов и ГИБП.

- Не рекомендуется проведение вакцинации живыми и живыми ослабленными вакцинами пациентам, получающим ГИБП и иммунодепрессанты с целью избежания обострения заболевания [1,2,210]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *безопасность подобного сочетания не установлена. Может развиться обострение СС. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, иммунизированных живыми вакцинами, к пациентам, получающих ГИБП.*

- Рекомендуется проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг путем пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител (J06BD) до назначения или на фоне применения иммунодепрессантов и/или ГИБП, и/или ГК [206]. (УДД 5, УУР С)

5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с системным склерозом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта.

Обследование проводится 1 раз в 3–6 мес: через 3 и 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес. с целью контроля эффективности и безопасности терапии, выявления осложнений заболевания, сопутствующей патологии.

Жалобы и анамнез см. пункт 2.1.

Физикальное обследование см. пункт 2.2.

- Рекомендуется проведение оценки эффективности лечения и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом СС в условиях ревматологического отделения, через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес. с целью решения вопроса о продолжении/коррекции терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *основная цель лечения – клиническая ремиссия. Клинический значимый эффект включает: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизацию или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, положительную динамику лабораторных показателей активности болезни, отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений (см. Приложения Г1-Г3).*

- Рекомендуется проведение коррекции терапии до достижения клинической ремиссии или минимальной активности болезни всем пациентам с установленным диагнозом СС [1,2,7,137]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *клинический значимый эффект включает: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизацию или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, положительную динамику лабораторных показателей активности болезни, отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений (см. Приложения Г1-Г3).*

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам с целью контроля эффективности и безопасности противоревматической терапии [1,2,8,9,11,19]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *показатели общего (клинического) анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть, в числе прочего, нежелательным проявлением лечения ГИБП и/или иммунодепрессанта. Лейкопения наиболее часто развивается при применении #ритуксимаба**.*

Тромбоцитопения может развиваться на фоне лечения любым ГИБП и иммунодепрессантом.

- Рекомендуется прекращение инфузий ГИБП и/или инъекций/приема иммунодепрессантов (в течение 7 дней) всем пациентам при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9$/л, числа нейтрофилов $< 1{,}5 \geq 1{,}0 \times 10^9$/л, в общем (клиническом) анализе крови с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.*

- Рекомендуется отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1{,}0 \times 10^9$/л и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л в общем (клиническом) анализе крови, с целью предотвращения прогрессирования цитопении [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (L03AA) в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов ≤1,0× 10^9/л в течение 3–5 дней (при необходимости – дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов [1,2,211]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

*Детям в возрасте <1 года #филграстим**(L03AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (L03AA) в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия (J01) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов ≤1,0x10^9/л [1,2,211]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

*Детям в возрасте <1 года #филграстим**(L03AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

- Рекомендуется продолжение лечения антибактериальными препаратами системного действия (J01) всем пациентам с фебрильной нейтропенией (нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой) с целью купирования фебрильной лихорадки и нормализации лейкоцитарной формулы по данным общего (клинического) анализа крови [1,2,211–213]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется возобновить лечение иммунодепрессантом, и/или ГИБП в той же дозе всем пациентам после восстановления числа нейтрофилов ≥1,5x10^9/л. по данным общего (клинического) анализа крови с целью поддержания ремиссии СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови в общем (клиническом) анализе крови, с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется пациентам с нейтропенией назначение флуконазола** внутривенно 3-12 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной

нейтропении с целью профилактики грибковых инфекций, развившихся в результате лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП [1,2,211–214]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови всем пациентам с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения терапии в условиях проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [2,8,10,19,23,33–36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или мочевой кислоты, и/или билирубина, и/или К, и/или холестерина, и/или триглицеридов; повышение активности ЛДГ и/или АЛТ, и/или АСТ, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или амилазы может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП, и/или ГК.*

Железо сыворотки крови в стадии ремиссии заболевания соответствует референсным значениям.

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови ≥ 1,5 раза выше верхней границы нормы и/или повышении уровня общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или

мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Повторить биохимический анализ крови общетерапевтический через неделю.*

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического с целью поддержания ремиссии СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение содержания антител к РНК в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к РНК полимеразе I или III в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента всем пациентам с целью контроля активности заболевания в условиях проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [3,8,10,23,34–36,38–40]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью определения выраженности воспалительного процесса [3,8,10,34,35,35]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови может свидетельствовать о развитии инфекционного осложнения*

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови всем пациентам с целью выявления вторичного иммунодефицитнгого состояния в условиях иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [19,34,37]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *снижение уровня иммуноглобулинов развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии, преимущественно на фоне лечения #ритуксимабом** в условиях деплеции В лимфоцитов.*

- Рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов крови в дозе 500 мг/кг, не реже 1 раза в 2-4 нед. до нормализации уровня иммуноглобулинов крови в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [215–219]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется пропустить плановую инфузию #ритуксимаба**, продолжить лечение иммунодепрессантом и прием ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов крови с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется возобновление инфузий #ритуксимаба** после восстановления уровня иммуноглобулинов крови с целью поддержания ремиссии СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой с целью исключения сепсиса [75,169,220,221]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *при сепсисе уровень прокальцитонина крови повышен. При СС без инфекционных осложнений – в пределах референсных значений.*

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для исключения сепсиса: общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из ануса, тромбоэластография, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза и магнитно-резонансная

томография забрюшинного пространства) в соответствии с клиническими рекомендации по лечению сепсиса у детей [53,82–86,222]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня С-реактивного белка и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанными с активностью СС.*

- Рекомендуется при развитии сепсиса назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем внутривенно антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH); другие антибактериальные препараты (JO1XX); антибиотики гликопептидной структуры (J01XA); другие аминогликозиды (J01GB); макролиды (J01FA)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) по чувствительности микрофлоры в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным** (JO6BA) в дозе 400 мг/кг/курс в соответствии с клиническими рекомендация по лечению сепсиса у детей [53,82–86,222,223]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *вне возрастных показаний антибактериальные препараты системного действия (JO1) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

При развитии сепсиса введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибактериальными препаратами системного действия. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

*При нарастании активности СС проводится пульс-терапия #метилпреднизолоном** (см. выше) и/или назначается (повышается) доза ГК для перорального приема (см. выше).*

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии всем пациентам с целью поддержания ремиссии СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [1,2,10,20–23]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии пациентам с признаками гипер- и гипокоагуляции с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [22,29–32]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови всем пациентам, получающим антитромботические средства (B01A) с целью оценки состояния системы гемостаза и эффективности антикоагулянтной терапии [1,2,26,27]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами (B01A) в том числе препаратами из группы гепарина (B01B), антиагрегантами кроме гепарина (B01AC), антифибринолитическими средствами (B02A), прямыми ингибиторами фактора Xa (B01AF) при недостаточной эффективности или осложнениях лечения, развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) и тромбоэластограммы [2,20–22,30,86]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *вне возрастных показаний антитромботические средства (B01A) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

- Рекомендуется проведение гемотрансфузии в соответствии с показаниями пациентам коагулопатией потребления/кровотечением [2,20,21,84,86]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при развитии коагулопатии потребления проводятся гемотрансфузия в виде трансфузии крови и препаратов крови (B05A): эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, фактора свертывания крови VII, фактора свертывания крови VIII, тромбомассы, криопреципитата и др. в соответствии с показаниями*

- Рекомендуется исследование популяций лимфоцитов всем пациентам, получающим #ритуксимаб** (L01XC), а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [224,225]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *снижение уровня субпопуляций Т и/или В лимфоцитов, и/или натуральных киллеров свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния в условиях лечения иммунодепрессантом и/или ГИБП. Полная деплеция CD19+В лимфоцитов развивается в условиях лечения моноклональными антителами в CD20+В лимфоцитам –# ритуксимабом** (L01XC).*

- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,52–54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование, всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,55–58]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,55,59]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,57,58,60,61]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,37,54]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам

с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,53,63–65]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #ацикловира** (JO5AB) в дозе 200 мг перорально в 5 приемов (не более 1000 мг/сут.) детям в возрасте старше 2 лет или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции; назначение #ацикловира** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м^2 внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года при развитии *Herpes zoster* в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус [2,226–229]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#ацикловир** (JO5AB) у детей в возрасте <3 лет назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*
Лечение ацикловиром проводится в течение 7-10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.

- Рекомендуется назначение #ганцикловира** (JO5AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии цитомегаловирусной инфекции или #ганцикловира** (JO5AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [229–231]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#ганцикловир** (JO5AB) у детей в возрасте <12 лет назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, компьютерная томография органов грудной полости) всем пациентам, получающим ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании (или без) с ГК, не реже 2 раз в год [2,43–47,114,127,140]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется отмена иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма, и/или поражения легких, и/или внутригрудных лимфатических узлов [2,43–46,114,127]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражением легких и/или внутригрудных лимфатических узлов с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и проведении специфической терапии [2,43–46,114,127]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при выявлении туберкулезной инфекции без очага проводитсяспецифическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3-6 мес. (по решению врача-фтизиатра). Лечение иммунодепрессантом продолжается под контролем врача-ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови; вопрос о продолжении терапии ГИБП решается в индивидуальном порядке.*

- Рекомендуется назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения СС на время проведения специфической противотуберкулезной терапии с целью поддержания ремиссии СС [2,43–46,114,127]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *вопрос о возобновлении терапии и выборе ГИБП и/или иммунодепрессанта решается после окончания специфической химиотерапии и консультации врача-фтизиатра.*

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра [2,43–46,114,127]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *вопрос о продолжении терапии ГИБП решается в индивидуальном порядке.*

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови всем пациентам с целью выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,49,50,60]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M,G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови всем пациентам с целью выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,49–51,60]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов A и M в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*), к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению кишечной инфекции у детей [1,2,49–51,60]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период леченияантибактериальными препаратами системного действия. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение определения антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, всем пациентам с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях

лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,48,49,141,143,232]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), к хламидии птичьей (*Chlamydia Psittaci*), хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови всем пациентам, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [1,2,36,141,143]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибактериальными препаратами системного действия. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки всем пациентам с целью выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,24,36,141,143]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при выявлении контаминации носоглотки патогенными и/или условно патогенными микроорганизмами проводится консультация врача-оториноларинголога с целью решения вопроса о санации.*

При отсутствии клинических проявлений терапия ГИБП и/или иммунодепрессантом не прекращается.

При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. Лечение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, анализа мочи методом Нечипоренко всем пациентам с целью контроля состояния функции почек [1–3,8,10,13,35]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения НПВП и/или #метотрексатом**.*

*При развитии стойкой микрогематурии #метотрексат** отменяется. Введение ГИБП следует продолжить, проводится коррекция терапии иммунодепрессантом.*

Наличие протеинурии может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы всем пациентам с целью контроля состояния функции сердца [2,8,10,18,35,87]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *терапия селективными блокаторами кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды (*С08С), *производными дигидропиридина (С08СА) может иметь отрицательный инотропный эффект и вызывать рефлекторную синусовую тахикардию, что необходимо тщательно контролировать*

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии с целью выявления характера аритмии [128,158,159]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: *проводится пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии.*

- Рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки стратегии гипотензивной терапии [128,158,159]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов внутренних органов всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится всем пациентам. Включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек. При обследовании могут выявляться: незначительное увеличение печени, дискинезия желчевыводящих путей, реактивные изменения в поджелудочной железе, утолщение стенок желчного пузыря, утолщение стенок желудка, кишечника. Все изменения могут быть связаны с нежелательными явлениями лечения НПВП и/или ГК, и/или иммунодепрессантов.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с целью контроля состояния функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [8,10,18,35,87]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение капилляроскопии ногтевого ложа всем пациентам с целью оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла [1,2,13,91,92]. (УДД 2, УУР А)

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП с целью контроля эффективности терапии.*

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования слюнных желез всем пациентам с целью выявления/исключения поражения слюнных желез при синдроме Шегрена и контроля эффективности терапии [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания всем пациентам с целью контроля функции дыхания и эффективности терапии [8,35,88]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования сустава всем пациентам с поражением суставов с целью оценки их состояния [1,2,93,112,159]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с поражением суставов с целью определения степени костно-хрящевой деструкции [1,2,93–95]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *проводится не чаще 1 раза в 12 мес.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с поражением суставов с целью оценки их состояния и контроля эффективности терапии [1,2,93,94]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью контроля эффективности терапии основного заболевания /или ранее проводившейся терапии по поводу воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в желудке и/или 12-перстной кишке [8,98,101–106]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с Helicobacter pylori [8,98,101–106]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (A02B) при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным эзофагогастродуоденоскопии в соответствии с клиническими рекомендации по лечению воспалительной гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в соответствии с международными рекомендациями [103,233–235]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *на время проведения противовоспалительной терапии введение ГИБП и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются, прием ранее назначенных ГК следует продолжить.*

Возобновление лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом проводится после окончания противовоспалительной терапии.

- Рекомендуется проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса (A02BC), антибактериальных препаратов системного действия (JO1), висмута трикалия дицитрата** при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в соответствии с клиническими рекомендациями [103,233–236]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *эрадикационная терапия вне возрастных показаний назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥15 лет.*

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК следует продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом, и/или ГИБП проводится после окончания эрадикационной терапии.*

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с целью оценки состояния паренхимы легкия, плевры, а также исключения/подтверждения развития пневмонии, туберкулеза [1,2,8,10,13,46,88,113,114]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *при лечении ГИБП, особенно в сочетании с иммунодепрессантами и ГК, может развиваться пневмония (интерстициальная, очаговая, долевая, полисегментарная).*

*Интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения #ритуксимаба**.*

Для пневмонии, развивающейся в условиях лечения ГИБП, характерны субфебрильная лихорадка или ее полное отсутствие, скудная клиническая картина, отсутствие повышения острофазовых показателей воспаления: СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.

Интерстициальную пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого кашля/кашля с незначительным количеством мокроты/ одышки, крепитаций/ослабления дыхания при аускультации.

*Очаговая или долевая пневмония чаще развивается при применении #тоцилизумаба**, реже -#ритуксимаба**.*

Очаговую пневмонию следует заподозрить при появлении сухого/влажного кашля/покашливания.

- Рекомендуется проведение бронхоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости [43,44,60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов

грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [144]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [144]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса M, G к *Pneumocystis jirovecii* в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение микробологического (культурального) исследования мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [43,44,60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [43,44,60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [43,44,60,145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp*.) в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [145,151–155]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [148,149]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus)* в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [150]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [76,145–147]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии назначение с целью эмпирической антибактериальной терапии: ко-тримоксазолом** (JO1EE) внутривенно в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) в соответствии с рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [84,85,144,188,222,237,238]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *антибактериальные препараты системного действия (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии;
Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной комьпютерной томографии органов грудной с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- Рекомендуется назначение ГК внутривенно, #ко-тримоксазола** (JO1EE) в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 8 часов при развитии среднетяжелой пневмоцистной пневмонии или в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 6-8 часов при развитии тяжелой пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [2,144,188]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *#ко-тримоксазол** (JO1EE) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*
Введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии;
Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- Рекомендуется при выявлении галактаманнана в лаважной жидкости и/или в крови, и/или антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp*.) в крови назначение #вориконазола** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в первые 24 часа и 4 мг/кг начиная

со вторых суток в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [239,240]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.*

- Рекомендуется при выявлении маннана в лаважной жидкости и/или в крови назначение флуконазола** внутривенно в дозе 6-12 мг/кг/сут. в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [1,2,214]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.*

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями по

лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [84,85,144,188,222,237,238]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *антибактериальные препараты системного действия (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

- Рекомендуется временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом прекращается на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется возобновление терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии [1,2,36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *назначение/коррекция терапии проводится после купирования клинических, рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением головного мозга в анамнезе с целью оценки его состояния [1,2,94,112,118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение рентгенденситометрии, получающим или получавшим ГК, с целью выявления остеопении/остеопороза в соответствии с клиническими рекомендация по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [160,161]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение препаратов кальция (A12A) и витамина D и его аналогов (A11CC) пациентам с остеопенией/остеопорозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [1,2,160,161]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение пациентам с остепорозом/ остеопенией :

— #памидроновой кислоты пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 мес., пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес., пациентам в возрасте 2-3- лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес., пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут. в/в в течение 3-х дней каждые 4 мес. (максимальная доза 60 мг/введение) [160]

— или #алендроновой кислоты** в дозе 1-2 мг/кг/нед. перорально, пациентам с массой тела < 40 кг в дозе 5 мг/сут. или 35 мг/нед., пациентам с массой тела > 40 кг в дозе 10 мг/сут. или 70 мг/нед. (максимальная доза 70 мг/нед.) [160],

— или #золедроновой кислоты** в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 мес. (максимальная доза 4 мг) [160]

— или #ибандроновой кислоты в дозе 2 мг/введение в/в 1 раз в 8 нед.. или 150 мг перорально 1 раз в мес. [241,242]

с целью лечения остеопороза [160,161,241,243,244]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *бифосфонаты (M05BA) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥15 лет.*

- Рекомендуется проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг путем пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител (J06BD) до назначения или на фоне применения иммунодепрессантов и/или ГИБП, и/или ГК на любом этапе обследования и лечения [206]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, с целью определения состояния ротовой полости, решения вопроса о ее санации или оценки ее эффективности [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью исключения поражения глаз, а также пациентам, получающим ГК с целью исключения осложненной катаракты [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *у пациентов с осложненной катарактой проводится контроль эффективности терапии и решение вопроса о необходимости оперативного лечения.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с

целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [1,2,45,46]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологий, в том числе получающих ГК, с целью контроля эффективности, безопасности и переносимости терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом с целью разработки индивидуальной программы диетического питания и рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [2,36,80,162]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине, а также с целью решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [1,2,129]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями с целью оценки эффективности проведенной терапии [1,2,129]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–нефролога повторный пациентам с поражением почек с целью динамического наблюдения в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1,2,130]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме [36,136]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом при недостижении стадии неактивной болезни через 6 мес., ремиссии – через 12 мес., и далее каждые 6 мес. [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется проведение коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом на любом этапе лечения при развитии нежелательных явление на фоне лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом [1,2]. (УДД 5, УУР С)

5.3 Онконастороженность у пациентов с системным склерозом в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами

Учитывая, что одним из нежелательных эффектов терапии ГИБП являются онкологические/онкогематологические/лимфопролиферативные заболевания, необходимо помнить об онконастороженности на любом этапе лечения (в стационаре и условиях диспансерного наблюдения).

При подозрении на онкологическое/онкогематологическое/ лимфопролиферативное заболевание следует немедленно отменить иммунодепрессант/ГИБП и госпитализировать пациента для проведения соответствующего обследования

- Рекомендуется немедленно отменить иммунодепрессант/ГИБП и госпитализировать пациента при подозрении на онкологическое/онкогематологическое/ лимфопролиферативное заболевание с целью проведения соответствующего обследования [53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии ГИБП на любом этапе лечения [53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) путем пункции и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [2,53,113,116,119,120]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения лимфатического узла [2,53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний [2,53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического

пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваниях [2,53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии костной ткани (одна область) и магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с внутривенным контрастированием пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических заболеваний [53,113,116,120,246–248]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии кости и компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичных для СС с целью для исключения онкологических/онко- гематологических заболеваний [53,113,116,120,246–248]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьтерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)), с контрастированием, при необходимости, позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний [1,113,123]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами

деструкции в костях, нетипичными для СС с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [1,113,120,123]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза под контролем компьютерной томографии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения гемобластозов/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [1,113,120,123,245] . (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для СС, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [53,113,116,120,245]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онкогематологическое/ лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение с целью решения вопроса о переводе ребенка в профильное учреждение для дальнейшего обследования и лечения [53,113,116,120,245]. (УДД 5, УУР С)

5.4. Диспансерное наблюдение пациентов с системным склерозом в амбулаторно-поликлинических условиях

- Рекомендуется диспансерное наблюдение всех пациентов с СС - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в год после инициации/коррекции терапии и после достижения ремиссии заболевания [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение всех пациентов с СС – прием (осмотр, консультация) врача–ревматолога повторный (с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания, с оценкой необходимости направления на внеплановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию генно-инженерным биологическим препаратом и/или иммунодепрессантом на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости терапии и направлением на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию генно-инженерным биологическим препаратом и/или иммунодепрессантом через 3 и 6 мес. после назначения/коррекции терапии и далее каждые 6 мес. и с проведением дистанционной консультации с врачом–ревматологом стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков неэффективности и/или непереносимости терапии) [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *врач-ревматолог проводит осмотр пациента оценивает его общее состояние, наличие проявлений системного склероза; анализирует эффективность и безопасность противоревматической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1-Г3); анализирует результаты лабораторного и инструментального обследования; проводит с пациентом, его родителями (законными представителями) санитарно-просветительную работу, объясняет необходимость приверженности терапии; проведения психологической и медицинской реабилитации; поясняет какие нежелательные явления могут развиваться при лечении ГИБП, ГК и иммунодепрессантами; как протекают инфекции в условиях лечения ГИБП; какие действия родители должны предпринимать при развитии инфекций и нежелательных явлений противовоспалительных и противоревматических препаратов; взаимодействует с врачами специалистами, а также с врачом-ревматологом ревматологического отделения стационара, в том числе дистанционно.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–педиатра всем пациентам с целью обеспечения преемственности терапии и направления на медико-социальную экспертизу [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового пациентам с юношеским артритом при отсутствии врача-ревматолога по месту жительства не реже 1

раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания с целью организации диспансерного наблюдения, оценки эффективности и безопасности терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в соответствии с Порядком диспансерного наблюдения за детьми с ревматическими заболеваниями при отсутствии врача-ревматолога по месту жительства пациента, диспансерное наблюдение осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом-педиатром или врачом общей практики (семейным врачом) медицинской организации.*

- Рекомендуется переключение первично назначенных иммунодепрессанта и/или селективного иммунодепрессанта на дженерик, и/или ГИБП на биоаналог исключительно при доказанной терапевтической эффективности и безопасности дженерика или биоаналога у педиатрической популяции пациентов с аналогичной нозологической формой [163–165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *в настоящее время зарегистрированы биоаналоги (биосимиляры) ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) анти-ФНО, а также дженерики ингибиторов янус-киназ, которые эквивалентны им по строению. Часть из этих препаратов в клинических испытаниях у взрослых пациентов показали схожую с оригинальными препаратами эффективность* [166].

Оригинальный иммунодепрессант и/или селективный иммунодепрессант, и/или ГИБП не могут автоматически заменяться на дженерик и биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача, инициировавшего терапию иммунодепрессантом и/или селективным иммунодепрессантом, и/или ГИБП, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

Автоматическая замена первично назначенного иммунодепрессанта и/или селективного иммунодепрессанта, и/или ГИБП может привести к «ускользанию» терапевтического эффекта и развитию нежелательных явлений [163–165].

- Рекомендуется немедленное прекращение инфузии/инъекции ГИБП и/или инъекции/приема иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности [1,2,140]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *аллергическая реакция может возникнуть на любом этапе лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом.*

- Рекомендуется назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК пациентам при развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта [1,2,140]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: *выбор препарата и путь его введения зависит от тяжести аллергической реакции.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2,140]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется экстренная госпитализация пациентов при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии [1,2,140]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед. с целью контроля активности заболевания и побочных действий противоревматических препаратов на костный мозг [1,2,8,9,11,13,19]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально пациентам при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9$/л, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9$/л по данным общего (клинического) анализа крови с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *Общий (клинический) анализ крови и повторить через неделю.*

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально пациентам при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9$/л и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л по данным общего (клинического) анализа крови с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.*

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (L03AA) в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно пациентам при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов <1,0×10^9/л в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) с целью нормализации числа лейкоцитов крови [1,2,211]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года #филграстим**(L03AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

*Нейтропения чаще развивается при применении #ритуксимаба**. При развитии нейтропении введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (L03AA) в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно, срочная госпитализация в стационар по месту жительства, назначение антибактериальных препаратов системного действия (J01) внутривенно пациентам при развитии фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов <1,0 × 10^9/л с целью нормализации числа лейкоцитов крови и предотвращения развития инфекционных осложнений [1,2,211–213]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года #филграстим**(L03AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

Инфузии/инъекции ГИБП, инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в прежней дозе пациентам после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови и повышения числа нейтрофилов крови ≥1,5 × 10^9/л с целью предотвращения нарастания активности/поддержания ремиссии заболевания СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение флуконазола** 3–12 мг/кг/сут. перорально в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией с целью профилактики грибковых инфекций, развившихся результате лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП [1,2,214]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении

и/или снижения числа тромбоцитов крови по данным общего (клинического) анализа крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед. с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии [2,8,13,19,23,33–36]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально пациентам при повышении активности АЛТ, АСТ в крови выше верхней границы нормы ≥ 1,5 раза и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы с целью предотвращения прогрессирования токсической реакции [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Повторить биохимический анализ крови общетерапевтический через неделю.*

- Рекомендуется продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в той же дозе пациентам после нормализации биохимического(их) показателя(ей) с целью предотвращения нарастания активности/поддержания ремиссии заболевания СС [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) с целью решения

вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови; определение содержания ревматоидного фактора в крови не реже 1 раза в 3 мес. всем пациентам с целью контроля активности заболевания [2,3,8,23,34,35]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при нарастании титра аутоантител, решение о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам приема (осмотра, консультации, в том числе дистанционной) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии.

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес. всем пациентам с целью контроля воспалительной активности [2,3,8,34,36]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *при нарастании уровня С-реактивного белка в сыворотке крови проводится консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционно).*
Решение о необходимости коррекции терапии в условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови не реже 1 раз в 3 мес. всем пациентам с целью выявления/исключения иммунодефицитного состояния, развивающегося в условиях лечения иммунодепрессантом и ГИБП [1,2,19]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии*:* *снижение уровня иммуноглобулинов крови развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии, преимущественно на фоне лечения #ритуксимабом** в условиях деплеции В лимфоцитов.*

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП при снижении уровня иммуноглобулинов крови, продолжение приема ранее назначенных

ГК перорально с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при снижении иммуноглобулинов крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется госпитализация в стационар пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови с целью проведения заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови всем пациентам с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А не реже 1 раза в 3 мес. [1,2,34]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: *повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции и никак не исключает наличие СС.*

- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов с СС, получающих ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании или без ГК [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется экстренная госпитализация в стационар всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения ГИБП.*

Пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого/влажного кашля/покашливания и/или появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, не связанной с обострением основного заболевания, и/или одышки/затруднении дыхания, и/или крепитаций/ослабления дыхания при аускультации.

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [1,2,115].

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).*

- Рекомендуется при развитии локальной герпетической инфекции назначение #ацикловира** (JO5AB) в дозе 200 мг перорально в 5 приемов детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сут.) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус [228,229]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *детям в возрасте <3 лет #ацикловир** (JO5AB) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*
Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.
Лечение противовирусными препаратами проводится до полного купирования вирусной инфекции и окончания противовирусной терапии.
*Лечение #ацикловиром** проводится в течение 7-10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.*

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *прием иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется госпитализация в стационар всем пациентам при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *проводится консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционно), инициировавшего назначение терапии, с целью решения вопроса о дальнейшем ведении пациента.*

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение контроля эффективности ГИБП и/или иммунодепрессанта с целью своевременного решения вопроса о «переключении» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия с целью достижения ремиссии заболевания, предотвращения развития осложнений болезни и прогрессирования инвалидизации пациента [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *контроль эффективности противовоспалительных и противоревматических препаратов проводится не реже 1 раза в мес, особое внимание уделяется развитию вторичной неэффективности. Вторичная неэффективность ГИБП и/или иммунодепрессанта проявляется «ускользанием» эффекта и нарастанием активности системных проявлений и/или артрита и может развиться на любом этапе лечения. При развитии вторичной неэффективности проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная). Инфузии ГК перед очередным введением ГИБП не проводятся.*

- Рекомендуется проведение контроля переносимости ГИБП и/или иммунодепрессанта всем пациентам с целью предотвращения развития тяжелых токсических осложнений, своевременной отмены препарата и «переключение» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *непереносимость ГИБП и/или иммунодепрессанта может развиться на любом этапе лечения. При развитии непереносимости вне зависимости от степени выраженности ГИБП и/или иммунодепрессант отменяется. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Инфузии ГК перед очередным введением ГИБП не проводятся.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков непереносимости иммунодепрессанта и/или ГИБП с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1,2,115]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 мес., по индивидуальному графику, исключая живые вакцины [210]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. (по показаниям – чаще) с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза на фоне противоревматической терапии [43–46,127,140]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам не реже 1 раза в мес. с целью контроля состояния функции почек [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: *микрогематурия, редко макрогематурия развивается как нежелательное явление лечения #метотрексатом**. При появлении гематурии #метотрексат** отменяется. Проводится консультация с врачом-ревматологом стационара, в том числе дистанционная.*

Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется исследование мочи методом Нечипоренко всем пациентам не реже 1 раза в мес. с целью контроля состояния функции почек [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение регистрация электрокардиограммы всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы [2,8,10,13,13,18,35,36,87]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное), эхокардиографии, ультразвукового исследования почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля

активности болезни и нежелательных явлений противоревматической терапии [1,2,11]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога повторный по медицинским показаниям с целью контроля эффективности индивидуальной программы терапии, разработанной на основе рекомендаций врача -детского кардиолога стационара [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии поражения почек с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача-ревматолога и врача-нефролога стационар[1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–нефролога повторный пациентам с поражением почек не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля эффективности терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный всем пациентам с СС в течение 1 мес. после выписки из стационара с целью выявления очагов хронической инфекции ротовой полости и решения вопроса об их санации, а также с целью диагностики острой инфекции ротовой полости, развившейся в условиях противоревматической терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского повторный по медицинским показаниям с целью раннего выявления патологии ротовой полости, ее лечения, и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии офтальмологической патологии в рамках основного заболевания) с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара[1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога повторный (не реже 1 раза в 3 мес.) с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с патологией органа зрения в рамках основного заболевания по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–диетолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [1,2,36,80,162]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–диетолога повторный по индивидуальным показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [1,2,36,80,162]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный (при наличии положительной очаговой пробы и/или внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с туберкулином, и/или с инфильтративными очагами в легких) с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной терапии [1,2,45,46]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра повторный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью контроля/коррекции химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [1,2,45,46]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином для решения вопроса о возможности продолжения лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом [1,2,45,46]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога первичный по медицинским показаниям с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом–детским эндокринологом стационара [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога повторный по медицинским показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда первичный по медицинским показаниям с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда повторный по медицинским показаниям с целью выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции [1,2]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [1,2,36,136]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения тестирования психологического состояния пациентов и их родителей [1,2,36,136]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов с целью контроля эффективности и безопасности терапии [1,2]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: плановый контроль эффективности проводится через 3 и 6 мес после назначения терапии и далее каждые 6 мес для контроля эффективности и безопасности противоревматической терапии.

- Рекомендуется внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений СС, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта [1,2]. (УДД 5, УУР С)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов

Подозрение на СС.

Проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики и назначение противоревматической терапии всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования; постановка диагноза СС.
- Назначение противоревматической терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизация или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, отсутствие прогрессирования заболевания и осложнений.
- Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности.

Установленный диагноз СС, активная стадия

Обследование и коррекция терапии при ее неэффективности всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Коррекция терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизацию или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений.
- Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности.

Установленный диагноз СС в стадии ремиссии

Контроль эффективности и безопасности противоревматической терапии проводится в условиях ревматологического отделения стационара через 3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Назначение терапии.

- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания, стабилизацию или отсутствие прогрессирования кожных симптомов СС, обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов, отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений. Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности СС.

Установленный диагноз СС вне зависимости от стадии

Обследование и коррекция терапии при развитии осложнений/непереносимости медикаментозного лечения проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Купирование побочных эффектов.
- Коррекция терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Отсутствие признаков активности заболевания.

Установленный диагноз СС в стадии ремиссии

Контроль эффективности и безопасности противоревматической терапии проводится в условиях ревматологического отделения стационара через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Отсутствие признаков активности СС.

Пациент с установленным диагнозом СС при развитии обострения/осложнений болезни, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта должен быть в неотложном порядке госпитализирован в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта, для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения.

6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с системным склерозом

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. №700н (ред. от 09.12.2019 г.) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее

медицинское и фармацевтическое образование», (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12 ноября 2015 года, регистрационный N 39696).

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 мая 2023 г. № 206н "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием", (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 01 июня 2023 года, регистрационный N 73677).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология" (с изменениями на 21 февраля 2020 г.).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 года №274н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями” (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 13 июля 2022 года, регистрационный N 69251).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 октября 2019 г. №878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей», (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 декабря 2019 г., регистрационный N 56954).
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 г. №231н (ред. от 21.02.2022 г.) «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 13 мая 2021 г. N 63410).
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. №108н (ред. от 13.12.2022 г.) "Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования" (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 17 мая 2019 года N 54643).
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.12.2022 № 789н "О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 108н". (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 30 декабря 2022 г. N 71905).
9. Поправка 14.1. к Статье 37. Организация оказания медицинской помощи Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.06.2022 г.) «В стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается включение зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата,

не указанными в инструкции по его применению, в случае соответствия такого лекарственного препарата требованиям, установленным Правительством Российской Федерации. Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, устанавливается Правительством Российской Федерации.

10. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. №1180-р «Перечень заболеваний или состояний (группы заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показаниями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению».
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 27 октября 2023 г. № 1799 «Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации».
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 30 сентября 2020 г., регистрационный № 60137).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

- Рекомендуется направлять детей в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статуса «ребенок-инвалид»[2]. (УДД 5, УУР С)

Диагноз при направлении на МСЭ устанавливается в соответствии с рекомендациями (см. пункт 1.5).

Присвоение статуса «ребенок инвалид» детям с ЮА проводится в соответствии со следующими нормативно-правовыми документами:

Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 № 588 (ред. 12.03.2024 г.) «О признании лица инвалидом» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 23.11.2022 № 2121, 77, от 24.01.2023 № 77, от 10.11.2023 № 1887, от 28.11.2023 № 2003, от 12.04.2024 № 289).

Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н (ред. 06.11.2021 г.) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»

Подпункт 5.2.105 Положения о Министерстве труда и социальной защиты Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 610 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3528; 2013, № 22, ст. 2809; № 36, ст. 4578; № 37, ст. 4703; № 45, ст. 5822; № 46, ст. 5952; 2014, № 21, ст. 2710; № 26, ст. 3577; № 29, ст. 4160; № 32, ст. 4499; № 36, ст. 4868; 2015, № 2, ст. 491; № 6, ст. 963; № 16, ст. 2384; 2016, № 2, ст. 325; № 4, ст. 534; № 23, ст. 3322; № 28, ст. 4741; № 29, ст. 4812; № 43, ст. 6038; № 47, ст. 6659; 2017, № 1, ст. 187; № 7, ст. 1093; № 17, ст. 2581; № 22, ст. 3149; № 28, ст. 4167; 2018, № 10, ст. 1494; № 24, ст. 3530; № 36, ст. 5634; № 46, ст. 7052; № 49, ст. 7600; № 53, ст. 8678; 2019, № 1, ст. 31; № 5, ст. 408; № 21, ст. 2563)

Приложение № 2 к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н

Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма ребенка младше 18 лет, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)

При наличии статуса «ребенок-инвалид» ребенок и его родители будут иметь права на ряд социальных услуг; льготный проезд; льготы на лечебные аппараты, инструменты, лекарства; льготы при поступлении в среднее и высшее учебные заведения; бесплатный проезд ребенку и сопровождающему его взрослому до места лечения (санаторий, курорт) и обратно; ежегодную путевку на санаторно-курортное лечение ребенку и взрослому, который его сопровождает.

В случае несвоевременного обеспечения ребенка с СС патогенетическим ГИБП, высока вероятность развития обострения/повышения активности заболевания, развития полиорганной недостаточности, прогрессирования поражения суставов и функциональной недостаточности пациента.

7.1. Исходы и прогноз

Заболевание развивается постепенно. Средняя продолжительность периода от появления первых признаков заболевания до установления диагноза, по данным разных исследователей, может составлять от 7 мес. (диапазон 2–50 мес.) до 1,9–2,8 года (диапазон 0–12,2 года), что значительно затрудняет диагностику. В отличие от взрослых форм СС имеет более доброкачественное течение: в большинстве случаев прогрессирование заболевания медленное или отсутствует. Быстрое прогрессирование встречается всего в 5% случаев. При СС 5-летняя выживаемость составляет 89%, 10-летняя – 80–87,4%, 15-летняя – 74–87,4%, 20-летняя – 69–82,5% [1,2,11].

Факторы неблагоприятного прогноза:

- острое начало; диффузная кожная форма и мужской пол;
- быстрое прогрессирование с вовлечением внутренних органов в первые 2–3 года болезни.

Осложнения [1,2,11]**:**

- Развитие стриктуры нижней трети пищевода вследствие рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, а также желудочного кровотечения при множественных телеангиэктазиях слизистой оболочки желудка
- Аритмии, кардиомиопатия
- Легочный фиброз
- Почечная недостаточность
- Острая гипертензивная энцефалопатия

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 1. Критерии оценки качества первичной диагностики для установления диагноза системный склероз

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на СС выполнена в условиях ревматологического стационара	С
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	С
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)	С
4	Выполнено исследование уровня гепарина в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии антикоагулянтами	С
5	Выполнена тромбоэластография	С
6	Выполнено исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови. исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови. определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
7	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	С
8	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	С
9	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-ССР) в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к РНК полимеразе I или III в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента	С
10	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости)	С
11	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	С
12	Выполнено исследование популяций лимфоцитов	С
13	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови	С
14	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (Chlamydia psittaci) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (Chlamydophila pneumoniae) в крови, определение антител к хламидии трахоматис (Chlamydia trachomatis) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и поражением легких	С
15	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (Salmonella enterica) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (Yersinia pseudotuberculosis) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (Yersinia enterocolitica) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и диспептическими явлениями	С
16	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови пациентам с лихорадочным синдромом, артритом и диспептическими явлениями	
17	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче	C
18	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование	C
19	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	C
20	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови	C
21	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
22	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
23	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
24	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови	C
25	Выполнено молекулярно-биологического исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) и проведение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*) всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	C
26	Выполнено определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) и определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	C
27	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови пациентам с признаками иммунодефицита	
28	Выполнено молекулярно-биологического исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	C
29	Выполнено определение антител к лейшмании (Leischmania) в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах	C
30	Выполнено проведение общего (клинического) анализа мочи	C
31	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко	C
32	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови пациентам с фебрильной лихорадкой	C
33	Выполнено копрологическое исследование пациентам с диареей	C
34	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	C
35	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с лихорадкой	C
36	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	C
37	Выполнена эхокардиография	C
38	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
39	Выполнена исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания	C
40	Выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез	C
41	Выполнена магнитно-резонансная томография мягких тканей головы с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
42	Выполнена капилляроскопия ногтевого ложа	A
43	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам поражением суставов	C
44	Выполнена рентгенография височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенография межпозвоночных сочленений, и/или рентгенография локтевого сустава, и/или рентгенография лучезапястного сустава, и/или рентгенография коленного сустава, и/или рентгенография плечевого сустава, и/или рентгенография тазобедренного сустава, и/или рентгенография голеностопного сустава, и/или рентгенография акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенография грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенография стопы в двух проекциях	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов	
45	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с контрастированием пациентам с поражением суставов	C
46	Выполнена рентгенографии кистей пациентам с поражением суставов кистей	C
47	Выполнена магнитно-резонансная томография кистей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов кистей рук	C
48	Выполнена панорамная рентгенография верхней челюсти и панорамная рентгенографии нижней челюсти	C
49	Выполнена электромиография игольчатой (одна мышца) пациентам с миопатическим синдромом	C
50	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
51	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
52	Выполнена биопсия пищевода с помощью эндоскопии, биопсия желудка с помощью эндоскопии, биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсия тощей кишки с помощью эндоскопии при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки	C
53	Выполнено проведение колоноскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с биопсией толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам с клиническими проявлениями поражения кишечника	C
54	Выполнена пищеводная манометрия	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
55	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
56	Выполнена рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки, с двойным контрастированием	C
57	Выполнена биопсия кожи с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи	C
58	Выполнена биопсия почки с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала почек пациентам с признаками поражения почек	C
59	Выполнена магнитно-резонансная томография мышечной системы с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с миопатическим синдромом	C
60	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
61	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерная томография забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения при наличии противопоказаний к проведению МРТ	C
62	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункциии и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам с нетипичными для СС клиническими проявлениями и изменениями общего (клинического) анализа крови	C
63	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов	C
64	Выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	(диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, при необходимости, позитронная эмиссионная томография всего тела с туморопротропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	
65	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для СС	С
66	Выполнена трепанобиопсия костей таза под контролем компьютерной томографии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге всем пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, нетипичныеми для СС клиническими проявлениями и изменениями общего анализа крови	С
67	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для СС	С
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание	С
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный пациентам с положительными внутрикожными пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или инфильтративными очагами в легких	С
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для СС	С
71	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный	С
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	С
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердечно-сосудистой системы	С
74	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с поражением желудочно-кишечного тракта	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	C
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный пациентам с поражением почек	C
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–генетика первичный пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы	C
78	Выполнен осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	C
79	Выполнен осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии	C
80	Выполнено суточное наблюдение врачом–анестезиологом–реаниматологом всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ОПН)	C
81	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	C

Таблица 2. Критерии оценки качества обследования пациентов с установленным диагнозом системный склероз перед назначением/коррекцией противоревматической терапии

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Обследование перед назначением/коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом СС, активная стадия выполнено в условиях ревматологического стационара	C
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	C
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)	C
4	Выполнено исследование уровня гепарина в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии антикоагулянтами	C
5	Выполнена тромбоэластография	C
6	Выполнено исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение уровня витамина B12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови	C
7	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	C
8	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	C
9	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови, определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), в крови, исследование уровня C3 фракции комплемента в крови, исследование уровня C4 фракции комплемента в крови, определение содержания	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	антител к РНК в крови, определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ССР) в крови, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к РНК полимеразе I или III в крови	
10	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	С
11	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастроудоденоскопия, колоноскопия с биопсией, биопсия почки) или гемотрансфузий	С
12	Выполнено проведение исследования популяций лимфоцитов пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими	С
13	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови пациентам с лихорадкой	С
14	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови	С
15	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной *(Salmonella enterica)* в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови	С
16	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови	С
17	Выполнено определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*); определение антител к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*); определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (Chlamydia pheumoniae) в крови; антител классов M, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*)	С
18	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР,	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче	
19	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование	C
20	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	C
21	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови	C
22	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
23	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
24	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови	C
25	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови	C
26	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
27	Выполнено определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование, всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
28	Выполнено определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
29	Выполнено определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
30	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
31	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
32	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
33	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
34	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
35	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
36	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	C
37	Выполнено микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой	C
38	Выполнено проведение общего (клинического) анализа мочи	C
39	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко	C
40	Выполнена капилляроскопия ногтевого ложа	C
41	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	C
42	Выполнена эхокардиография	C
43	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
44	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиграммы	C
45	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
46	Выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез	C
47	Выполнена магнитно-резонансная томография мягких тканей головы с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
48	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания	C
49	Выполнена электромиография игольчатая (одна мышца) пациентам с клиническими проявлениями миопатического синдрома	C
50	Выполнена магнитно-резонансная томография мышечной системы пациентам с клиническими проявлениями миопатического синдрома	C
51	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам с поражением суставов	C
52	Выполнена рентгенография височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенография межпозвоночных сочленений, и/или рентгенография локтевого сустава, и/или рентгенография лучезапястного сустава, и/или рентгенография коленного сустава, и/или рентгенография плечевого сустава, и/или рентгенография тазобедренного сустава, и/или рентгенография голеностопного сустава, и/или рентгенография акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенография грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенография кисти и/или рентгенография стопы в двух проекциях или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов	C
53	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов	C
54	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
55	Выполнена биопсия пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
56	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
57	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с поражением легких	C
58	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
59	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавшим ГК	C
60	Выполнена биопсии почки с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала почек с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с впервые выявленными клиническими и лабораторными признаками поражения почек, а также пациентам с поражением почек, у которых биопсия ранее не проводилась	C
61	Выполнена биопсия кожи с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи пациентам, которым биопсия ранее не проводилась	C
62	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с биопсией толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам с клиническими проявлениями поражения кишечника	C
63	Выполнена пищеводная манометрия пациентам с признаками поражения пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
64	Выполнена рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, с двойным контрастированием пациентам с признаками поражения пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
65	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматикой	C
66	Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
67	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, копьютерная томография забрюшинного пространства с внутривенным болюсным	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения при наличии противопоказаний к проведению МРТ	
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный	C
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	C
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердечно-сосудистой системы в рамках СС	C
71	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	C
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога первичный пациентам с сопутствующей эндокринологической патологией в том числе стероидным диабетом	C
73	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	C
74	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями	C
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/ остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	C
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине	C
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии и/или колоноскопии	C
78	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный пациентам с поражением почек	C
79	Выполнен осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный всем пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	C
80	Выполнен осмотр (консультация) врачом–анестезиологом–реаниматологом первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
81	Выполнено суточное наблюдение врачом–анестезиологом–реаниматологом всех пациентов, находящихся в тяжёлом/критическом состоянии (полиорганная недостаточность)	C

Таблица 3. Критерии оценки качества лечения системного склероза с разной степенью активности

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено назначение противоревматической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза СС в условиях ревматологического стационара	C
2	Выполнено переключение на другой селективный иммунодепрессант (ингибитор янус-киназ) и/или дженерник исключительно по медицинским показаниям; не выполнено автоматическое переключение	C
3	Выполнена коррекция терапии (переключение препаратов) до достижения эффективности или минимальной/низкой активности болезни у пациентов с длительно текущим заболеванием вне зависимости от применяемого препарата	C
4	Выполнено назначение только НПВП у пациентов с неустановленным диагнозом СС	C
5	Выполнено назначение НПВП для купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом СС	C
6	Выполнено назначение диклофенака** детям старше 6 лет в дозе 0,5–3 мг/кг/сут. или #нимесулида детям старше 2 лет в дозе 1,5 мг/кг в 2–3 приема, (не более 5 мг/кг/сут.), детям старше 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сут. или мелоксикама детям старше 2 лет в дозе 0,125 мг/кг в сутки, детям старше 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сут., или ибупрофена** детям старше 3 мес., до 30 мг/кг/сут. в 3–4 приема	C
7	Выполнено назначение ГК перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов (#метотрексата**, #микофенолата мофетила**, #циклоспорина**, #азатиоприна**, #циклофосфамида**), и/или ГИБП (#абатацепта** или #ритуксимаба** или #тоцилизумаба**) и/или #тофацитиниба** и/или #упадацитиниба** после исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний	C
8	Выполнено назначение ГК #преднизолона** или #метилпреднизолона** для перорального приема в дозе 0,5−1 мг/кг/сут. (в течение 1–3 мес. и более) с последующим постепенным снижением до поддерживающей (0,1-0,2 мг/кг/сут.) всем пациентам с активным СС (прогрессирующим диффузным поражением кожи, явными клиническими признаками	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит))	
9	Выполнено проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости 5 дней подряд при высокой активности СС и/или опасных для жизни системных проявлениях	С
10	Выполнено назначение #метотрексата** в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в нед. подкожно или #микофенолата мофетила** в суточной дозе 1000-1500 мг/м^2/сут, разделенной на 2 приема со средней разовой дозой 600 мг/м (максимальная доза 1500 мг 2 раза в день) перорально пациентам с поражением кожи, особенно в ранней стадии, миопатическим и суставным синдромами в сочетании (или без) ГК для перорального приема	С
11	Выполнено назначение #фолиевой кислоты** в дозе 1 мг каждый день кроме дня приема #метотрексата** или 2,5 мг 1 раз в нед. перорально в период приема #метотрексата**	С
12	Выполнено назначение #циклофосфамида** внутривенно в виде пульс-терапии в дозе 500-1000 мг/м^2 (максимально 1 г) ежемесячно в течение 3-6 мес., пациентам с интерстициальным поражением легких, альвеолитом и/или поражением сердечно-сосудистой системы в сочетании с ГК для перорального приема	С
13	Выполнено назначение #месны** в дозе 240 мг/м^2 или 20% от дозы #циклофосфамида** в/в струйно (медленно) одновременно с введением #циклофосфамида** и через 4 и 8 часов после инфузии всем пациентам, получающим #циклофосфамид**	С
14	Выполнено назначение #ритуксимаба** в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела внутривенно 1 раз в нед. в течение 4-х последовательных нед. в сочетании с #метотрексатом** или #микофенолата мофетилом** при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом**, или #микофенолата мофетилом**, или #циклофосфамидом**, или невозможности проведения терапии #циклофосфамидом**	С
15	Выполнено назначение #ритуксимаба** в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела внутривенное 1 раз в нед. в течение 4-х последовательных нед. в качестве ГИБП первого выбора пациентам с высокой активностью СС	С
16	Выполнено назначение #ритуксимаба** и #циклофосфамида** в комбинации с #ко-тримоксазолом** в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в нед. или ежедневно для профилактики пневмоцистной пневмонии	С
17	Выполнено назначение #абатацепта** в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 30 мин, по схеме 0,2, 4 нед. и далее каждые 4 нед. в комбинации с #метотрексатом** или #микофенолата мофетилом** пациентам при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом**, или #микофенолата мофетилом**, а также при	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	преимущественном поражении кожи, суставов и при отсутствии поражения легких	
18	Выполнено назначение #тоцилизумаба** детям с массой тела ≥ 30 кг – в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед.; детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед. при неэффективности монотерапии #ритуксимабом** или в сочетании с #метотрексатом**, или #микофенолата мофетилом**, или #циклофосфамидом**, при невозможности терапии #ритуксимабом**, а также при превалирующем поражении костно-мышечной системы	С
19	Выполнено дополнительное назначение #тофацитиниба** в дозе 2,5-5 мг 2 раза/сут. перорально при СС с поражением суставов, кожи и ее придатков при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом**, и/или #микофенолата мофетилом**, и/или #циклофосфамидом**, или #ритуксимабом**, или #абатацептом**, или #тоцилизумабом**, а также при невозможности терапии #ритуксимабом**	С
20	Выполнено назначение #упадацитиниба** пациентам старше 12 лет, с массой тела ≥40 кг в дозе 15 мг/сут. перорально при неэффективности ГК в сочетании с #метотрексатом**, и/или #микофенолата мофетилом**, и/или #циклофосфамидом**, или #ритуксимабом**, или #абатацептом**, или #тоцилизумабом**, или #тофацитинибом**, а также при невозможности терапии #ритуксимабом**	С
21	Выполнено назначение простагландина – #алпростадила** внутривенно в суточной дозе 6 нг/кг/час (введение внутривенно дважды в день со скоростью не менее 50−75 мл/ч в течение не менее 2 часов, в течение 14 дней), с последующим снижением дозы до 3 нг/кг/час в течение 3-х дней пациентам с синдромом Рейно, некрозами, гангренами, а также при поражении центральной нервной системы	С
22	Выполнено назначение блокаторов кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды – #нифедипина** в дозе 1,25-7,5 мг/сут. или #амлодипина** в дозе 1,25-7,5 мг/сут. пациентам с синдромом Рейно	С
23	Выполнено назначение #дипиридамола** в дозе 5 мг/кг/сут. в 2−3 приема перорально или #пентоксифиллина** - в дозе 15–100 мг/сут. перорально в сочетании с блокаторами кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды пациентам с синдромом Рейно	С
24	Выполнено назначение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с поражением почек и артериальной гипертензией	С
25	Выполнено назначение #бозентана** детям с массой тела от 10 до 20 кг в дозе 31,25 мг 1 раз/сут. в течение 4 недель, затем 31,25 мг 2	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	раза/сут.; детям с массой тела от 20 до 40 кг – 31,25 мг 2 раза/сут. в течение 4 нед., затем 62,5 мг 2 раза/сут.; детям с массой тела более 40 мг – 62,5 мг 2 раза/сут. в течение 4 нед., затем 125 мг 2 раза/сут. при синдроме Рейно, некрозах, гангренах, осложненных артериальной гипертензией легочного генеза при неэффективности блокаторов кальциевых каналов и #алпростадила**	
26	Выполнена немедленная отмена ГИБП/иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности	С
27	Выполнено назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при возникновении аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта и переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия после купирования аллергической реакции.	С
28	Выполнена отмена ГИБП/иммунодепрессанта в случае развития непереносимости любой степени выраженности и переключение на ГИБП/иммунодепрессант с другим механизмом действия	С
29	Выполнено прекращение инфузии в случае развития инфузионной реакции на введение #ритуксимаба**	С
30	Выполнено назначение антитромботических средств, в том числе препаратов из группы гепарина, антиагрегантов, кроме гепарина, антифибринолитических средств, прямых ингибиторов фактора Ха при развитии активном васкулите, гиперкоагуляции, развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластографии	С
31	Выполнено проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции, пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител перед назначением/коррекцией терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, и/или ГК	С
32	Выполнена коррекция терапии до достижения клинической ремиссии или минимальной активности болезни всем пациентам с установленным диагнозом СС	С

Таблица 4. Критерии оценки качества контрольного обследования пациентов с системным склерозом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен контроль эффективности и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом СС в условиях ревматологического отделения, через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес.	С
2	Достигнута клиническая ремиссия или минимальная активность болезни у пациентов с СС	С
3	Выполнен общий (клинического) анализа крови (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	С
4	Выполнено прекращение инфузий ГИБП и/или инъекций/приема иммунодепрессантов (в течение 7 дней) при снижении числа тромбоцитов ≤150>100×10^9/л, числа нейтрофилов <1,5≥1,0×10^9/л, в общем (клиническом) анализе крови	С
5	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при снижении абсолютного числа нейтрофилов <1,0×10^9/л и/или числа тромбоцитов <100×10^9/л в общем (клиническом) анализе крови	С
6	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов ≤1,0× 10^9/л в течение 3–5 дней (при необходимости – дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов	С
7	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** 5–10 мкг/кг/сут. подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов ≤1,0×10^9/л	С
8	Выполнено продолжение лечения антибактериальными препаратами системного действия пациентам с фебрильной нейтропенией (нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой)	С
9	Выполнено возобновление лечения иммунодепрессантом, и/или ГИБП в той же дозе после восстановления числа нейтрофилов ≥1,5x10^9/л по данным общего (клинического) анализа крови	С
10	Выполнена коррекция терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП при наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови в общем (клиническом) анализе крови	С
11	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно 3-12 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
12	Выполнено исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови. исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма- глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы	С
13	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови ≥ 1,5 раза выше верхней границы нормы и/или повышении уровня общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы	С
14	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического	С
15	Выполнена коррекция терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	С
16	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение содержания антител к РНК в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к *Scl*-70 в крови, определение содержания антител к рибонуклеопротеину в крови, определение содержания антител к РНК полимеразе I или III в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента	С
17	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	С
18	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
19	Выполнено назначение #иммуноглобулина человека нормального** в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов крови в дозе 500 мг/кг , не реже 1 раза в 2-4 нед. до нормализации уровня иммуноглобулинов крови в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови	С
20	Выполнены пропуск плановой инфузии #ритуксимаба**, продолжение лечения иммунодепрессантом и приема ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
21	Выполнено возобновление инфузий #ритуксимаба**, после восстановления уровня иммуноглобулинов крови	С
22	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови пациентам с лихорадкой	С
23	Выполнен комплекс исследований для исключения сепсиса (общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический анализ крови общетерапевтический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева, микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из ануса с определением, чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, тромбоэластография, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства)	С
24	Выполнено назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем внутривенно антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4-го поколения; карбапенемы; другие антибактериальные препараты; антибиотики гликопептидной структуры; другие аминогликозиды; макролиды) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия по чувствительности микрофлоры в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным** в дозе 400 мг/кг/курс при развитии сепсиса	С
25	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии	
26	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)	С
27	Выполнена тромбоэластография пациентам с признаками гипер- и гипокоагуляции	С
28	Выполнено исследование уровня гепарина в крови пациентам, получающим антитромботические средства (B01A)	С
29	Выполнено назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами в том числе препаратами из группы гепарина, антиагрегантами кроме гепарина, антифибринолитическими средствами, прямыми ингибиторами фактора Ха, при недостаточной эффективности или осложнениях лечения	С
30	Выполнена гемотрансфузия в соответствии с показаниями пациентам с коагулопатией потребления/кровотечением	С
31	Выполнено исследование популяций лимфоцитов всем пациентам, получающим #ритуксимаб**, а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	С
32	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмониией	С
33	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмониией	С
34	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types* 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмониией	
35	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости, пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
36	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
37	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
38	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
39	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
40	Выполнено назначение #ацикловира** в дозе 200 мг перорально в 5 приемов (не более 1000 мг/сут.) детям в возрасте старше 2 лет или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции;	C
41	Выполнено назначение #ацикловира** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м^2 внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года при развитии *Herpes zoster*	C
42	Выполнено назначение #ганцикловира** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии цитомегаловирусной инфекции или #ганцикловира** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
43	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	С
44	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	С
45	Выполнено обследование на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, компьютерная томография органов грудной полости) пациентам, получающим ГИБП и\или иммунодепрессанты в сочетании с (или без) ГК не реже 2 раз в год	С
46	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма, и/или поражения легких, и/или внутригрудных лимфатических узлов	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражением легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	С
48	Выполнено назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения СС на время проведения специфической противотуберкулезной терапии	С
49	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра	С
50	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови	С
51	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови	С
52	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов A и M в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*), к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia*	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	enterocolitica), к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови	
53	Выполнено определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови	C
54	Выполнео проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов A и M в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), к хламидии птичьей (*Chlamydia Psittaci*), хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови	C
55	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	C
56	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	C
57	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко	C
58	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
59	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии	C
60	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	C
61	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	C
62	Выполнена эхокардиография	C
63	Выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез	C
64	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков дыхания	C
65	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам с поражением суставов	C
66	Выполнена рентгенография височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенография межпозвоночных сочленений, и/или рентгенография локтевого сустава, и/или рентгенография лучезапястного сустава, и/или рентгенография коленного сустава, и/или рентгенография плечевого сустава, и/или рентгенография тазобедренного сустава, и/или рентгенография голеностопного сустава, и/или рентгенография акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенография грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенография кисти и/или	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	рентгенография стопы в двух проекциях или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов	
67	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением суставов	C
68	Выполнена эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
69	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (Helicobacter pylori) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
70	Выполнено назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным эзофагогастродуоденоскопии	C
71	Выполнено проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса, антибактериальных препаратов системного действия, висмута трикалия дицитрата** при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с Helicobacter pylori	C
72	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии	C
73	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
74	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
75	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
76	Выполнено определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование пациентам с признаками	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	
77	Выполнено определение антител класса M, G к *Pneumocystis jirovecii* пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
78	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
79	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
80	Выполнено проведение микробиологического (культурального) исследования лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
81	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp*.) в крови пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
82	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и крови пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
83	Выполнено определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
84	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
85	Выполнено определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
86	Выполнено назначение с целью эмпирической антибактериальной терапии: #ко-тримоксазолом** в дозе 15 мг/кг/сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня внутривенно в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4-	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	го поколения; карбапенемы, другие антибактериальные препараты) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии	
87	Выполнено назначение ГК внутривенно, #ко-тримоксазола** в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 8 часов при развитии среднетяжелой пневмоцистной пневмонии или в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 6-8 часов при развитии тяжелой пневмоцистной пневмонии	C
88	Выполнено назначение #вориконазола** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в первые 24 часа и 4 мг/кг начиная со вторых суток при выявлении галактаманнана в лаважной жидкости и/или в крови, и/или антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp*.) в крови	C
89	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно в дозе 6-12 мг/кг/сут. при выявлении маннана в лаважной жидкости и/или в крови	C
90	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4-го поколения; карбапенемы, другие антибактериальные препараты) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии	C
91	Выполнена временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии	C
92	Выполнено возобновление терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии	
93	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением головного мозга в анамнезе	C
94	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавшим ГК	C
95	Выполнено назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопорозом	C
96	Выполнено назначение #памидроновой кислоты пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 мес., пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес., пациентам в возрасте 2-3-	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес., пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут. в/в в течение 3-х дней каждые 4 мес. (максимальная доза 60 мг/введение) или #алендроновой кислоты** в дозе 1-2 мг/кг/нед. перорально, пациентам с массой тела < 40 кг в дозе 5 мг/сут. или 35 мг/нед., пациентам с массой тела > 40 кг в дозе 10 мг/сут. или 70 мг/нед. (максимальная доза 70 мг/нед.), или #золедроновой кислоты** в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 мес. (максимальная доза 4 мг) или #ибандроновой кислоты в дозе 2 мг/введение в/в 1 раз в 8 нед. или 150 мг перорально 1 раз в мес. пациентам с остеопорозом/остеопенией	
97	Выполнено проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг путем пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител до назначения или на фоне применения иммунодепрессантов и/или ГИБП, и/или ГК на любом этапе обследования и лечения	С
98	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный пациентам в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК	С
99	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	С
100	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
101	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	С
102	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе, получающим ГК	С
103	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	С
104	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	С
105	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для решения вопроса о проведении терапии.	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
106	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для оценки эффективности терапии	C
107	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям	C
108	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью	C
109	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур	C
110	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре пациентам с функциональной недостаточностью	C
111	Выполнена индивидуальная программа медицинской реабилитации пациентам с функциональной недостаточностью	C
112	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации	C
113	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–нефролога повторный пациентам с поражением почек пациентам в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) ГК	C
114	Выполнена коррекция противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом, при недостижении стадии неактивной болезни через 6 мес, ремиссии – через 12 мес. и далее каждые 6 мес.	C
115	Выполнена коррекция противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом, при развитии нежелательных явлений на фоне лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом	C
116	Выполнена немедленная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП и госпитализация пациента при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	C
117	Выполнено соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии ГИБП на любом этапе лечения	C
118	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга	
119	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов для исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения лимфатического узла	С
120	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваниях	С
121	Выполнена проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онкогематологических/имфопролиферативных заболеваниях	С
122	Выполнено проведение магнитно-резонансной томографии костной ткани (одна область) и магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с внутривенным контрастированием пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онкогематологических заболеваний	С
123	Выполнено проведение компьютерной томографии кости и компьютерной томографии сустава с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с внутривенным	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	контрастированием пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичных для СС с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний	
124	Выполнена проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьтерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)), с контрастированием, при необходимости, позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге для исключения онкологических/ онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний	С
125	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для СС, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей	С
126	Выполнена трепанобиопсия костей таза под контролем компьютерной томографии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге проводится пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения гемобластозов/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга	С
127	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для СС, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей	С
128	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога-первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онко-	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	гематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение	

Таблица 5. Критерии оценки качества контроля диспансерного наблюдения пациентов с системным склерозом в амбулаторно-поликлинических условиях

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с НАА - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в год после инициации/коррекции терапии и после достижения ремиссии заболевания	С
2	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с НАА - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный (с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания, с оценкой необходимости направления на внеплановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию генно-инженерным биологическим препаратом и/или иммунодепрессантом на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости терапии и направлением на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию генно-инженерным биологическим препаратом и/или иммунодепрессантом через 3 и 6 мес. после назначения/коррекции терапии и далее каждые 6 мес. и с проведением дистанционной консультации с врачом–ревматологом стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков неэффективности и/или непереносимости терапии)	С
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–педиатра	С
4	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового пациентам с юношеским артритом при отсутствии врача-ревматолога по месту жительства не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания	С
5	Выполнено переключение первично назначенных иммунодепрессанта и/или селективного иммунодепрессанта на дженерик, и/или ГИБП на биоаналог исключительно при доказанной терапевтической эффективности и безопасности дженерика или биоаналога у педиатрической популяции пациентов с аналогичной нозологической формой	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
6	Выполнено прекращение инфузии/инъекции ГИБП и/или инъекции/прием иммунодепрессанта при развитии аллергической реакции	С
7	Выполнено назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	С
8	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	С
9	Выполнена экстренная госпитализация пациента в стационар при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	С
10	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед.	С
11	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9$/л, числа нейтрофилов $< 1{,}5 \geq 1{,}0 \times 10^9$/л по данным общего (клинического) анализа крови	С
12	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1{,}0 \times 10^9$/л и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л по данным общего (клинического) анализа крови	С
13	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $< 1{,}0 \times 10^9$/л в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше)	С
14	Выполнена срочная госпитализация в стационар по месту жительства, назначение антибактериальных препаратов системного действия внутривенно при развитии фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1{,}0 \times 10^9$/л назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно	С
15	Выполнено продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в прежней дозе после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови и повышения числа нейтрофилов крови $\geq 1{,}5 \times 10^9$/л	С
16	Выполнено назначение флуконазола** 3–12 мг/кг/сут перорально в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
17	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении и/или снижения числа тромбоцитов крови по данным общего (клинического) анализа крови	С
18	Выполнено исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови. исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови. определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки не реже 1 раза в 2-4 нед.	С
19	Выполнена временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при повышении активности АЛТ, АСТ в крови выше верхней границы нормы ≥ 1,5 раза и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	С
20	Выполнено продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в той же дозе после нормализации биохимического(их) показателя(ей)	С
21	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	С
22	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови; определение содержания ревматоидного фактора в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента не реже 1 раза в 3 мес.	С
23	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови	
24	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	С
25	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови не реже 1 раза в 3 мес.	С
26	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта продолжение приема ранее назначенных ГК при снижении уровня иммуноглобулинов в крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
27	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при снижении иммуноглобулинов крови	С
28	Выполнена госпитализация в стационар для проведения заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
29	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	С
30	Выполнена временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при появлении признаков инфекционного осложнения	С
31	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения	С
32	Выполнена экстренная госпитализация пациента в стационар при подозрении/развитии пневмонии	С
33	Выполнена временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессанта, продолжение приема ранее назначенных ГК при подозрении/развитии пневмонии	С
34	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии	С
35	Выполнено назначение #ацикловира**в дозе 200 мг перорально в 5 приемов детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сут.) при развитии локальной герпетической инфекции	С
36	Выполнена временная отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	С
37	Выполнена госпитализация в стационар при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С
38	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	С
39	Не выполнена вакцинация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	С
40	Выполнено проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 мес., по индивидуальному графику, исключая живые вакцины	С
41	Выполнен контроль эффективности ГИБП и/или иммунодепрессанта	С
43	Выполнен контроль переносимости ГИБП и/или иммунодепрессанта	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
44	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков непереносимости иммунодепрессанта и/или ГИБП	С
45	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) не реже 1 раза в 6 мес.	С
46	Выполнен общий (клинический) анализ мочи не реже 1 раза в мес.	С
47	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко не реже 1 раза в мес.	С
48	Выполнена регистрация электрокардиограммы не реже 1 раз в 3 мес.	С
49	Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), эхокардиография, ультразвукового исследования почек не реже 1 раз в 6 мес.	С
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара	С
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского кардиолога повторный по медицинским показаниям с целью контроля эффективности индивидуальной программы терапии, разработанной на основе рекомендаций врача -детского кардиолога стационара	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–нефролога первичный не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии поражения почек с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача-ревматолога и врача-нефролога стационар	С
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–нефролога повторный пациентам с поражением почек не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля эффективности терапии	С
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского первичный в течение 1 мес. после выписки из стационара	С
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–стоматолога детского повторный по медицинским показаниям с целью раннего выявления патологии ротовой полости, ее лечения, и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии офтальмологической патологии в рамках основного заболевания) с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–офтальмолога повторный (не реже 1 раза в 3 мес.) с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с патологией органа зрения в рамках основного заболевания	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–диетолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы диетического питания	С
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–диетолога повторный по индивидуальным показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания	С
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии	С
61	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача–ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином	С
62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–фтизиатра повторный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	С
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога первичный по медицинским показаниям	С
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–детского эндокринолога повторный по медицинским показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара	С
65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда первичный по медицинским показаниям с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции	С
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–травматолога–ортопеда повторный по медицинским показаниям с целью выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции	С
67	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный по медицинским показаниям с целью разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей	С
68	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения для тестирования психологического состояния пациентов и их родителей	С
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–физиотерапевта первичный по медицинским показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре первичный по медицинским показаниям	C
71	Выполнено проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью	C
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный	C
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный повторный	C
74	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный по медицинским показаниям	C
75	Выполнена внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений СС, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта	C
76	Выполнена плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии и далее каждые 6 мес для контроля эффективности и безопасности терапии	C

Список литературы

1 Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc 2020.

2 Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. Ревматические болезни у детей. Москва: ПедиатрЪ 2016.

3 Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: Clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. Arthritis Rheum. 2006;54:3971–8. doi: 10.1002/art.22207

4 Volkmann ER. Systemic sclerosis. 2023;401.

5 Williams JN, Speyer CB, Kreps DJ, et al. Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. Lupus. 2019;28:1656–62. doi: 10.1177/0961203319886103

6 Zulian F. Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. Front Immunol. 2019;10.

7 Foeldvari I, Torok KS, Anton J, et al. Proposed Response Parameters for TWELVE-MONTH Drug Trial in Juvenile Systemic Sclerosis: Results of the Hamburg International Consensus Meetings. Arthritis Care Res. 2023;75:2453–62. doi: 10.1002/acr.25171

8 Foeldvari I, Klotsche J, Torok KS, et al. Are diffuse and limited juvenile systemic sclerosis different in clinical presentation? Clinical characteristics of a juvenile systemic sclerosis cohort. J Scleroderma Relat Disord. 2019;4:49–61. doi: 10.1177/2397198318790494

9 Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. J Rheumatol. 2006;33:1004–13.

10 Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. Rheumatology. 2021;60:1651–8. doi: 10.1093/rheumatology/keaa584

11 Zulian F. Scleroderma in Children. Pediatr Clin North Am. 2005;52:521–45. doi: 10.1016/j.pcl.2005.02.001

12 Brennan P, Silman A, Black C, et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. Rheumatology. 1992;31:457–60. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457

13 Foeldvari I, Torok KS. Review for best practice in clinical rheumatology juvenile systemic sclerosis – Updates and practice points. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35:101688. doi: 10.1016/j.berh.2021.101688

14 Li SC, O'Neil KM, Higgins GC. Morbidity and Disability in Juvenile Localized Scleroderma: The Case for Early Recognition and Systemic Immunosuppressive Treatment. J Pediatr. 2021;234:245-256.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.068

15 Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin N Am. 2015;41:459–73. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.007

16 Kedia S, Chhaparia A, Garg P. Gastro-intestinal involvement in systemic sclerosis. Indian J Rheumatol. 2017;12:156. doi: 10.4103/0973-3698.219088

17 Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:461–72. doi: 10.1038/nrgastro.2016.99

18 Bagri NK, Raj D, Kaur J, et al. Juvenile systemic sclerosis: experience from a tertiary care center from India. Rheumatol Int. 2017;37:1687–91. doi: 10.1007/s00296-017-3793-3

19 Wielosz E, Majdan M. Haematological abnormalities in systemic sclerosis. Rheumatology. 2020;58:162–6. doi: 10.5114/reum.2020.96655

20 Тепаев РФ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. Педиатрическая Фармакология 2010;7:27–31.

21 Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. Arch Dis Child. 2017;102:187–93. doi: 10.1136/archdischild-2016-311053

22 Ameri A, Anderson CM, Smith JH, et al. Thromboembolic Complications in a Pediatric Patient Population: Treatment with Direct Oral Anticoagulants. Monitoring of Treatment Efficiency with D-Dimer Levels and Safety Profile By Thromboelastogram. Blood. 2021;138:4270–4270. doi: 10.1182/blood-2021-146948

23 Leak A, Patel KJ, Tuddenham EG, et al. Axillary vein thrombosis in adolescent onset systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 1990;49:557–9. doi: 10.1136/ard.49.7.557
24 Клинический протокол. Ювенильный системный склероз URL: https://diseases.medelement.com/disease/ювенильный-системный-склероз/14875?ysclid=mcn36s8koe931448244.
25 Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. Acta Haematol. 2021;144:403–12. doi: 10.1159/000511759
26 Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e737S-e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308
27 Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. Front Pediatr. 2017;5:260. doi: 10.3389/fped.2017.00260
28 Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006;107:21–9. doi: 10.1182/blood-2004-11-4211
29 Sepúlveda M P, Salgado U A, Barriga G J, et al. Usefulness of the thromboelastogram in children: correlation with habitual coagulation tests. Rev Chil Pediatr. 2019;90:617–23. doi: 10.32641/rchped.v90i6.930
30 Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика : монография / Б.И. Кузник, В.Г. Стуров, Н.Ю. Левшин [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск : Наука, 2018. – 524 с.
31 Современные аспекты гемостазиологической диагностики у детей с тромбогеморрагическими осложнениями / А.А. Мартынов [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 3. С. 53-60.
32 Тромбоэластография в клинической практике и диагностике: Методические рекомендации / Сыздыкова Б.С., Куанышев Е.Н. // Астана: АО «Национальный центр нейрохирургии», 2024. – 40с.
33 Montagnana M, Lippi G, Volpe A, et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. Clin Biochem. 2006;39:913–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.03.016
34 Breda, L., Nozzi, M., De Sanctis, S., & Chiarelli, F. (2010). Laboratory Tests in the Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Rheumatic Diseases: An Update. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 40(1), 53–72. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.12.
35 Jeong JE, Kim SH. Clinical characteristics of juvenile systemic sclerosis in Korea: 31-year single-center study. J Rheum Dis. 2024;31:25–32. doi: 10.4078/jrd.2023.0046
36 Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:322. doi: 10.1186/s13023-021-01844-y
37 Hanson V, Kornreich HK, Drexler E, et al. Some Immunologic Considerations in Focal Scleroderma and Progressive Systemic Sclerosis in Children. Pediatr Res. 1974;8:806–9. doi: 10.1203/00006450-197409000-00006
38 Zulian F, Lanzoni G, Castaldi B, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma in children. Rheumatology. 2022;61:2555–62. doi: 10.1093/rheumatology/keab738
39 Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. Pediatr Rheumatol. 2007;5:6. doi: 10.1186/1546-0096-5-6
40 Jacquel L, Bechara R, Terzic J, et al. An updated overview of Juvenile systemic sclerosis in a French cohort. Pediatr Rheumatol. 2025;23:13. doi: 10.1186/s12969-024-01043-6
41 Михельсон, В. А., В. А. Сидоров, and С. М. Степаненко. “Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии.” М.:«Дель рус (2007).
42 Голуб И. Е., Сорокина Л. В. Избранные вопросы по общей анестезиологии (методические рекомендации для клинических ординаторов, с правом переиздания). – 2005.
43 Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. Int J Rheum Dis. 2017;20:1313–25. doi: 10.1111/1756-185X.13129

44 Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015;14:503–9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011
45 Овсянкина Е.С, Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (2): 108-115. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20 (2): 108-115.
46 Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, et al. Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study. Curr Pediatr. 2020;19:346–51. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210
47 Clemente D, Cuadros EN, Lovillo MC, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 3: precautions in situations of surgery, fever, and opportunistic infections. Eur J Pediatr. 2023;183:915–27. doi: 10.1007/s00431-023-05295-4
48 Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. Pol Arch Intern Med. 2009;119:60–6. doi: 10.20452/pamw.606
49 Allen V, Longley N. Infections in immunosuppressed travellers with autoimmune inflammatory diseases—a narrative review and advice for clinical practice. Rheumatology. 2021;60:3969–76. doi: 10.1093/rheumatology/keab445
50 Whyte LA, Al-Araji RA, McLoughlin LM. Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. Arch Dis Child - Educ Pract Ed. 2015;100:308–12. doi: 10.1136/archdischild-2014-307253
51 Bockemühl J, Roggentin P. Enterale Yersiniosen. Klinische Bedeutung, Epidemiologie, Diagnostik und Prävention [Intestinal yersiniosis. Clinical importance, epidemiology, diagnosis, and prevention]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004 Jul;47(7):685-91
52 Shi T, Huang L, Tian J. Prevalence of Epstein-Barr Viral DNA among children at a single hospital in Suzhou, China. J Pediatr (Rio J). 2022;98:142–6. doi: 10.1016/j.jped.2021.05.006
53 Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. Can Fam Physician Med Fam Can. 2017;63:756–62.
54 Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2021;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380
55 Engelmann I, Petzold DR, Kosinska A, et al. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. J Med Virol. 2008;80:467–77. doi: 10.1002/jmv.21095
56 Liu Z, Zhang P, Tang S, et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. BMC Infect Dis. 2014;14:245. doi: 10.1186/1471-2334-14-245
57 A. Ross S, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. Infect Disord - Drug Targets. 2011;11:466–74. doi: 10.2174/187152611797636703
58 Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. Periodontol 2000. 2011;55:48–69. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00361.x
59 Strick LB, Wald A. Diagnostics for Herpes Simplex Virus: Is PCR the New Gold Standard? Mol Diagn Ther. 2006;10:17–28. doi: 10.1007/BF03256439
60 Vince A, Dusek D. Imunosupresija i virusne infekcije u reumatskim bolestima [Immunosupression and viral infections in rheumatic diseases]. Reumatizam. 2007;54(2):58-62. Croatian. PMID: 18351141.
61 Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. Pediatr Rheumatol. 2010;8:17. doi: 10.1186/1546-0096-8-17
62 Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLOS ONE. 2015;10:e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765

63 McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, et al. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-49: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2018;1–8.
64 Xu F, Lee FK, Morrow RA, et al. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 in Children in the United States. J Pediatr. 2007;151:374–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.065
65 Levin MJ, Weinberg A, Schmid DS. Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus. Microbiol Spectr. 2016;4:4.3.49. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0017-2015
66 Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:466–76. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1
67 Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72:671–722. doi: 10.1002/hep.31065
68 Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:477–87. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9
69 Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370–98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
70 Key recommendations. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. World Health Organization 2010.
71 Okongʻo LO, Webb K, Scott C. HIV-associated juvenile systemic sclerosis: A case report. Semin Arthritis Rheum. 2015;44:411–6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.08.005
72 Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. Am Fam Physician. 2013;87:773–8.
73 Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, et al. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84:22–33. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009
74 Cascio A., Colomba C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis //Le Infezioni in Medicina. – 2003. – Т. 11. – №. 1. – С. 5-10.
75 Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. J Infect. 2010;60:409–16. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.016
76 Kim YW, Kwon BS, Lim SY, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and bronchial washing in sputum-scarce or smear-negative cases with suspected pulmonary tuberculosis: a randomized study. Clin Microbiol Infect. 2020;26:911–6. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.013
77 Barahona-Correa JE, De La Hoz A, López MJ, et al. Infections and systemic sclerosis: an emerging challenge. Rev Colomb Reumatol Engl Ed. 2020;27:62–84. doi: 10.1016/j.rcreue.2019.12.004
78 Fioretto JR, Borin FDC, Bonatto RC, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. J Pediatr (Rio J). 2004;0. doi: 10.2223/JPED.1644
79 Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. Inflamm Res. 2010;59:581–6. doi: 10.1007/s00011-010-0161-0
80 Sakkas LI, Simopoulou T, Daoussis D, et al. Intestinal Involvement in Systemic Sclerosis: A Clinical Review. Dig Dis Sci. 2018;63:834–44. doi: 10.1007/s10620-018-4977-8
81 Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, et al. Use of Throat Swab or Saliva Specimens for Detection of Respiratory Viruses in Children. Clin Infect Dis. 2008;46:e61–4. doi: 10.1086/529386
82 Chien Y-L, Huang F-L, Huang C-M, et al. Clinical approach to fever of unknown origin in children. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50:893–8. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.007
83 Ahmadinejad Z, Mansori S, Ziaee V, et al. Periodic Fever: a review on clinical, management and guideline for Iranian patients - part I. Iran J Pediatr 2014;24:1–13.
84 Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med. 2020;46:10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
85 Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. 2017;2.

86 Ören H, Cingöz I, Duman M, et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: Clinical and Laboratory Features and Prognostic Factors Influencing the Survival. Pediatr Hematol Oncol. 2005;22:679–88. doi: 10.1080/08880010500278749
87 Misra R, Singh G, Aggarwal P, et al. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. Clin Rheumatol. 2007;26:1259–62. doi: 10.1007/s10067-006-0483-z
88 Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, et al. HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis. Pediatr Pulmonol. 2009;44:1226–34. doi: 10.1002/ppul.21141
89 Takagi Y, Sasaki M, Eida S, et al. Comparison of salivary gland MRI and ultrasonography findings among patients with Sjögren's syndrome over a wide age range. Rheumatology. 2022;61:1986–96. doi: 10.1093/rheumatology/keab560
90 Afzelius P, Nielsen M, Ewertsen C, et al. Imaging of the major salivary glands. Clin Physiol Funct Imaging. 2016;36:1–10. doi: 10.1111/cpf.12199
91 Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N, Ostojić P, et al. The Prognostic Value of Nailfold Capillary Changes for the Development of Connective Tissue Disease in Children and Adolescents with Primary Raynaud Phenomenon: A Follow-up Study of 250 Patients. Pediatr Dermatol. 2006;23:437–42. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00278.x
92 Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int. 2012;32:3039–45. doi: 10.1007/s00296-011-2109-2
93 Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, et al. Connective Tissue Disorders in Childhood: Are They All the Same? RadioGraphics. 2019;39:229–50. doi: 10.1148/rg.2019180078
94 Chapin R, Hant FN. Imaging of Scleroderma. Rheum Dis Clin N Am. 2013;39:515–46. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.017
95 Boutry N, Hachulla É, Zanetti-Musielak C, et al. Imaging features of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. Eur Radiol. 2007;17:1172–80. doi: 10.1007/s00330-006-0420-1
96 Ambartsumyan L, Zheng HB, Iyer RS, et al. Relationship Between Esophageal Abnormalities on Fluoroscopic Esophagram and Pulmonary Function Testing in Juvenile Systemic Sclerosis. Arthritis Care Res. 2019;71:1444–9. doi: 10.1002/acr.23778
97 Júnior JG, Mugii N, Inaoka PT, et al. Inflammatory myopathies overlapping with systemic sclerosis: a systematic review. Clin Rheumatol. 2022;41:1951–63. doi: 10.1007/s10067-022-06115-0
98 Danaoui K, Nassih H, Oujennane K, et al. Juvenile Systemic Sclerosis: About 9 Cases. Open J Pediatr. 2024;14:320–6. doi: 10.4236/ojped.2024.142031
99 Popescu NA, Manea D, Capitanescu G, et al. Respiratory Failure in a Rare Case of Juvenile Dermatomyositis - Systemic Scleroderma Overlap Syndrome. Maedica. 2020;15:394–400. doi: 10.26574/maedica.2020.15.3.394
100 Houssini G. S. et al. Juvenile overlap syndrome: Considering scleromyositis //J Clin Images Med Case Rep. – 2024. – Т. 5. – №. 4. – С. 2988.
101 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8:1179–207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
102 Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:257–91. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035
103 Sierra D, Wood M, Kolli S, et al. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. Pediatr Rev. 2018;39:542–9. doi: 10.1542/pir.2017-0234
104 Tutar E, Kutluk G, Bayrak NA, et al. What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children? Turk J Gastroenterol. 2009;24:22–9. doi: 10.4318/tjg.2013.0700
105 Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, et al. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. Am J Gastroenterol. 2019;114:1441–54. doi: 10.14309/ajg.0000000000000260

106 Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35:101666. doi: 10.1016/j.berh.2021.101666
107 Gillett P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000;10:669–712, vi–vii.
108 Tringali A, Thomson M, Dumonceau J-M, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. Endoscopy. 2016;49:83–91. doi: 10.1055/s-0042-111002
109 Păduraru, Gabriela, et al. "Digestive hemorrhage in pediatric pathology." Romanian Journal of Pediatrics 61.3 (2012).
110 Foeldvari I. Juvenile Systemic Sclerosis. In: Sawhney S, Aggarwal A, eds. Pediatric Rheumatology. Singapore: Springer Singapore 2017:403–11.
111 Cimaz, Rolando, and Thomas JA Lehman, eds. Pediatrics in systemic autoimmune diseases. Elsevier, 2016.
112 Zulian F. Scleroderma in children. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31:576–95. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.004
113 Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors in Children and Adolescents: An Overview. Pediatr Rev. 2018;39:444–53. doi: 10.1542/pir.2017-0268
114 García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. Pulmonology. 2018;24:73–85. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.12.002
115 Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68:620–8. doi: 10.1136/ard.2008.096677
116 Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, et al. Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57:330–7. doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.007
117 Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, et al. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastictherapy. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2012;70:109–14.
118 Department of Radiology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland, Idzior M, Sotniczuk M, et al. Ultrasonography, MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma. J Ultrason. 2020;20:311–7. doi: 10.15557/JoU.2020.0054
119 Loctin A, Bailly F, Laroche D, et al. Clinical interest of bone marrow aspiration in rheumatology: a practice-based observational study of 257 bone marrow aspirations. Clin Rheumatol. 2013;32:115–21. doi: 10.1007/s10067-012-2097-y
120 Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, et al. Hip Disorders in Children. Am J Roentgenol. 2013;201:W776–96. doi: 10.2214/AJR.13.10623
121 Li Q. et al. Quantifying the contribution of 18F-FDG PET to the diagnostic assessment of pediatric patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis //Pediatric Radiology. – 2022. – С. 1-12.
122 Colamussi P, Prandini N, Cittanti C, et al. Scintigraphy in rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:909–26. doi: 10.1016/j.berh.2004.07.003
123 Ćwikła JB. New imaging techniques in reumathology: MRI, scintigraphy and PET. Pol J Radiol. 2013;78:48–56. doi: 10.12659/PJR.889138
124 Grebenyuk V. et al. Fever of unknown origin: case reports from routine clinical practice and a review //Klinicka Mikrobiologie a Infekcni Lekarstvi. – 2021. – Т. 27. – №. 4. – С. 148-157.
125 Mozolová D, Rovenský J, Sipeki T. From "Sine Syndrome" to Sjögren's Syndrome. In: Rovenský J, Herold M, Vašáková M, eds. Sine Syndromes in Rheumatology. Vienna: Springer Vienna 2014:31–6.
126 Lepri G, Catalano M, Bellando-Randone S, et al. Systemic Sclerosis Association with Malignancy. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63:398–416. doi: 10.1007/s12016-022-08930-4

127 Аксенова ВА, Барышников ЛА, Клевно НИ, et al. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы Современной Педиатрии 2011;10:16–22.
128 Borowiec A, Dabrowski R, Wozniak J, et al. Cardiovascular assessment of asymptomatic patients with juvenile-onset localized and systemic scleroderma: 10 years prospective observation. Scand J Rheumatol. 2012;41:33–8. doi: 10.3109/03009742.2011.609489
129 Yuen, L. K., et al. "Case Report Two Cases of Juvenile Systemic Sclerosis and Literature Review." HK J Paediatr (New Series) 12.3 (2007): 221-226.
130 Ocallaghan C. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:411–27. doi: 10.1016/j.berh.2004.03.002
131 Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors. Textbook of Autoinflammation. Cham: Springer International Publishing 2019.
132 Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F. Perioperative Management of Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Undergoing Major Orthopaedic Surgery: A Practical Overview. Adv Ther. 2018;35:439–56. doi: 10.1007/s12325-018-0686-0
133 Röher K, Trieschmann U, Leister N. Anästhesie und Analgosedierung für diagnostische Eingriffe bei Kindern. AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther. 2023;58:409–20. doi: 10.1055/a-1925-7009
134 Dumas G, Arabi YM, Bartz R, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. Intensive Care Med. 2024;50:17–35. doi: 10.1007/s00134-023-07266-7
135 Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. Crit Care Clin. 2002;18:729–48. doi: 10.1016/S0749-0704(02)00025-8
136 Frye WS, Milojevic D. The Role of Psychology in Pediatric Rheumatic Diseases. Pediatr Clin North Am. 2022;69:965–74. doi: 10.1016/j.pcl.2022.05.009
137 Foeldvari I, Torok KS, Antón J, et al. Best clinical practice in the treatment of juvenile systemic sclerosis: expert panel guidance - the result of the International Hamburg Consensus Meeting December 2022. Expert Rev Clin Immunol. 2024;20:387–404. doi: 10.1080/1744666X.2023.2298354
138 Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:592–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f01625
139 Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis Rheum. 2013;65:2737–47. doi: 10.1002/art.38098
140 Koç R, Sönmez HE, Çakan M, et al. Drug reactions in children with rheumatic diseases receiving parenteral therapies: 9 years' experience of a tertiary pediatric rheumatology center. Rheumatol Int. 2020;40:771–6. doi: 10.1007/s00296-019-04498-z
141 Lehrnbecher T, Groll AH. Infectious complications in the paediatric immunocompromised host: a narrative review. Clin Microbiol Infect. 2025;31:37–42. doi: 10.1016/j.cmi.2024.06.002
142 Bula-Rudas FJ, Rathore MH, Maraqa NF. Salmonella Infections in Childhood. Adv Pediatr. 2015;62:29–58. doi: 10.1016/j.yapd.2015.04.005
143 Daloglu H. Childhood Chlamydia Infections. In: Sarier M, ed. Infectious Diseases. IntechOpen 2023.
144 Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, et al. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. Expert Opin Pharmacother. 2021;22:1579–92. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989
145 Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, et al. The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children. Clin Respir J. 2020;14:78–84. doi: 10.1111/crj.13103
146 Ers. Bronchoalveolar lavage in children. Eur Respir J. 2000;15:217–31. doi: 10.1183/09031936.00.15121700
147 Daelemans, Siel & Peeters, Linde & Wachter, Elke & Malfroot, Anne. (2019). Challenges in Diagnosing Mycobacterial Infections in Children.. 21. 194-199.

148 Xu D, Li S, Chen Z, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in different respiratory specimens. Eur J Pediatr. 2011;170:851–8. doi: 10.1007/s00431-010-1360-y
149 Copete AR, Vera C, Herrera M, et al. Mycoplasma pneumoniae in Children With and Without Community-acquired Pneumonia. What do PCR and Serology Say? Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e104–8. doi: 10.1097/INF.0000000000002636
150 Restrepo-Gualteros SM, Gutierrez MJ, Villamil-Osorio M, et al. Challenges and Clinical Implications of the Diagnosis of Cytomegalovirus Lung Infection in Children. Curr Infect Dis Rep. 2019;21:24. doi: 10.1007/s11908-019-0681-x
151 Gonski K, Cohn R, Widger J, et al. Utility of bronchoscopy in immunocompromised paediatric patients: Systematic review. Paediatr Respir Rev. 2020;34:24–34. doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.003
152 Özkoç S, Bayram DeliBaş S. Investigation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Colonization in Iatrogenically Immunosuppressed and Immunocompetent Patients. Mikrobiyol Bul. 2015;49:221–30. doi: 10.5578/mb.9344
153 Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, et al. The clinical impact of pneumocystis and viral PCR testing on bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients. Respir Med. 2018;145:35–40. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.021
154 Ramos JT, Romero CA, Belda S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter 2019;32:410–25.
155 Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, et al. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF-α) inhibitors. Mycoses. 2017;60:222–9. doi: 10.1111/myc.12576
156 Tan TC, Noviani M, Leung YY, et al. The microbiome and systemic sclerosis: A review of current evidence. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35:101687. doi: 10.1016/j.berh.2021.101687
157 Barola S., Grossman O. K., Abdelhalim A. Urinary tract infections in children //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2024.
158 Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Comparison of Frequency of Complex Ventricular Arrhythmias in Patients With Positive Versus Negative Anti-Ro/SSA and Connective Tissue Disease. Am J Cardiol. 2007;100:1029–34. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.04.048
159 Zulian F, Balzarin M, Birolo C. Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:361–9. doi: 10.1080/1744666X.2017.1243467
160 Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. Pediatr Rheumatol. 2020;18:20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9
161 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: ACR guideline for glucocorticoid-induced osteoporosis prevention and treatment. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1521–37. doi: 10.1002/art.40137
162 Athreya, Balu H., and Carol B. Lindsley. “Managing children with rheumatic diseases.” Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book (2010): 168.
163 Fc A. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update. 2017.
164 Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs.
165 Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, et al. Position Paper From the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs. Reumatol Clínica Engl Ed. 2015;11:269–78. doi: 10.1016/j.reumae.2015.03.012
166 Huizinga TWJ, Torii Y, Muniz R. Adalimumab Biosimilars in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Evidence for Biosimilarity. Rheumatol Ther. 2021;8:41–61. doi: 10.1007/s40744-020-00259-8
167 Dills R, Anderson LA, Pierce CA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. Pharmacol Res. 2012;65:5–8. doi: 10.1016/j.phrs.2011.08.010

168 Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. Curr Opin Pediatr. 2012;24:400–6. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835333e3
169 Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. Ревматические болезни у детей. Москва: : ПедиатрЪ 2016.
170 Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. Indian Pediatr. 2003 Jun;40(6):518-31. PMID: 12824661.
171 Guillaume-Czitrom S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant [Non -steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory arthritis in children]. La Lettre du Rhumatologue №379-380 - février-mars 2012.
172 Алексеева Е., Валиева С. Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(6):76-80.
173 Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820–8. doi: 10.1002/art.40560
174 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum. 2006;54:3962–70. doi: 10.1002/art.22204
175 Zulian F, Tirelli F. Treatment in Juvenile Scleroderma. Curr Rheumatol Rep. 2020;22:45. doi: 10.1007/s11926-020-00910-x
176 Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). J Am Acad Dermatol. 2012;67:1151–6. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.036
177 Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. J Pediatr. 2014;164:231–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.029
178 Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis–Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1451–60. doi: 10.1002/art.40114
179 Lee K-A, Kim BY, Choi SJ, et al. A Real-World Experience of Mycophenolate Mofetil for Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Observational Study. Arch Rheumatol. 2020;35:366–75. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7771
180 Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, et al. The Treatment of Lung Involvement in Systemic Sclerosis. Pharmaceuticals. 2021;14:154. doi: 10.3390/ph14020154
181 Weibel L. Diagnosis and management of morphoea in children: an overview. Clin Exp Dermatol. 2021;46:487–94. doi: 10.1111/ced.14562
182 Souza AWSD, Dantas JG, Montandon ACDOES, et al. Position statement of the Brazilian society of Rheumatology on mesna use as a preventive therapy for bladder disease in patients with systemic autoimmune diseases and systemic vasculitis under cyclophosphamide treatment. Adv Rheumatol. 2024;64:41. doi: 10.1186/s42358-024-00380-0
183 Adrovic A, Yildiz M, Haslak F, et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. Rheumatol Int. 2021;41:121–8. doi: 10.1007/s00296-020-04732-z
184 Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
185 Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. Rheumatology. 2018;57:2106–13. doi: 10.1093/rheumatology/key213
186 Zulian F, Dal Pozzolo R, Meneghel A, et al. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis. Rheumatology. 2020;59:3793–7. doi: 10.1093/rheumatology/keaa193
187 Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis. 2015;74:1188–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
188 Sulieman SE, Metjian TA, Zaoutis TE, et al. Pneumocystis Pneumonia: Epidemiology and Options for Prophylaxis in Non-HIV Immunocompromised Pediatric Patients. Curr Fungal Infect Rep. 2014;8:45–55. doi: 10.1007/s12281-014-0177-y

189 Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020;50:645–56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.020
190 Tang J, Zheng W, Yang B. P08 Successful treatment of paediatric morphoea with tofacitinib. Br J Dermatol. 2023;188:ljad113.036. doi: 10.1093/bjd/ljad113.036
191 Алексеева Е.И., Крехова Е.А., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Цулукия И.Т., Шингарова М.Ш., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Румянцев М.А. Опыт применения ингибитора янус-киназ упадацитиниба у детей с ревматическими болезнями. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(2): 59–79. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-59-79.
192 Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails—A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. Semin Arthritis Rheum. 2012;42:42–55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003
193 Shouval DS, Mukamel M, Zulian F, et al. Iloprost treatment for refractory Raynaud's phenomenon in two infants. Clin Exp Rheumatol. 2008;26:S105-107.
194 Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. Minerva Cardioangiol. 1999;47:137–43.
195 Langevitz P, Buskila D, Lee P, et al. Treatment of refractory ischemic skin ulcers in patients with Raynaud's phenomenon with PGE1 infusions. J Rheumatol. 1989;16:1433–5.
196 Juche A, Siegert E, Mueller-Ladner U, et al. Versorgungsrealität der stationären vasoaktiven Therapie mit Prostazyklinderivaten bei Patienten mit akralen Durchblutungsstörungen bei systemischer Sklerose in Deutschland. Z Für Rheumatol. 2020;79:1057–66. doi: 10.1007/s00393-019-00743-9
197 Гусева, Н. Вазапростан в комплексном лечении системной склеродермии и синдрома Рейно / Н. Гусева // Врач. – 2006. – № 5. – С. 46-50.
198 Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon and digital ischaemia - pharmacologic approach and alternative treatment options. Vasa. 2016;45:201–12. doi: 10.1024/0301-1526/a000526
199 Distler JHW. Primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen. Z Für Rheumatol. 2008;67:211–9. doi: 10.1007/s00393-008-0282-9
200 Adrovic A. Juvenile Scleroderma: A Referral Center Experience. Arch Rheumatol. 2018;33:344–51. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6578
201 Milan MJDC, Dans LF, Torres-Ticzon VMF. Acute limb ischemia in an adolescent with COVID-19 and systemic scleroderma: a case report. BMC Pediatr. 2022;22:737. doi: 10.1186/s12887-022-03761-w
202 Davuluri S, Lood C, Chung L. Calcinosis in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2022;34:319–27. doi: 10.1097/BOR.0000000000000896
203 Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. Syst Hypertens. 2020;17:7–35. doi: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
204 Garcia De La Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. Rheumatology. 2007;47:464–6. doi: 10.1093/rheumatology/ken001
205 Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15:383–9. doi: 10.1080/1744666X.2019.1562905
206 Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Мутовина З.Ю., Жолобова Е.С., Курбанова С.Х., Наргизян А.К., Фетисова А.Н., Анджель А.Е., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю., Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями. Предварительные результаты первого в Российской Федерации проспективного наблюдательного когортного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1): 16–26

207 Hsieh L-F, Mao H-F, Lu C-C, et al. Rheumatologic Rehabilitation. Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. Elsevier 2021:606-626.e1.
208 Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14:751–71. doi: 10.1053/berh.2000.0111
209 Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in der Rheumatologie. Internist. 2010;51:1239–45. doi: 10.1007/s00108-010-2626-1
210 Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70:1704–12. doi: 10.1136/ard.2011.150193
211 Алексеева Е., Валиева С., Бзарова Т., Семикина Е., Исаева К., Лисицин А., Денисова Р., Чистякова Е., Слепцова Т., Митенко Е. Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при нейтропениях, развивающихся на фоне анти-в клеточной и иммуносупрессивной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(4):94-100.
212 Yilmaz D., Ritchey A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2007. – Т. 29. – №. 8. – С. 513-518.
213 Segel, G. B., & Halterman, J. S. (2008). Neutropenia in pediatric practice. Pediatrics in review, 29(1), 12.
214 Novelli, V., & Holzel, H. (1999). Safety and tolerability of fluconazole in children. Antimicrobial agents and chemotherapy, 43(8), 1955-1960.
215 Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. Immunol Allergy Clin North Am. 2008;28:833–49. doi: 10.1016/j.iac.2008.07.001
216 Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology: When to Use It and What Is the Evidence. Pediatr Ann. 2017;46. doi: 10.3928/19382359-20161214-01
217 Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation, Alexeeva EI, Denisova RV, et al. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology Practice. Curr Pediatr Vopr Sovrem Pediatr. 2015;14:219–23. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1290
218 Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Rheumatology. 2015;54:383–91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429
219 Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review. Med J Armed Forces India. 2014;70:277–80. doi: 10.1016/j.mjafi.2013.05.011
220 Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc 2020.
221 Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus: Table 1. Rheumatology. 2016;kew340. doi: 10.1093/rheumatology/kew340
222 Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? Crit Care. 2012;16:R52. doi: 10.1186/cc11256
223 El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, et al. Intravenous Polyclonal Immunoglobulin Administration to Sepsis Syndrome Patients: A Prospective Study in a Pediatric Intensive Care Unit. J Trop Pediatr. 2005;51:271–8. doi: 10.1093/tropej/fmi011
224 Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. Front Immunol. 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990
225 Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2011;30:1163–72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7
226 Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, et al. Intravenous Acyclovir and Renal Dysfunction in Children: A Matched Case Control Study. J Pediatr. 2015;166:1462-1468.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.023
227 Kimberlin DW. Acyclovir Dosing in the Neonatal Period and Beyond. J Pediatr Infect Dis Soc. 2013;2:179–82. doi: 10.1093/jpids/pis138

228 Whitley RJ. Herpes simplex virus in children. Curr Treat Options Neurol. 2002;4:231–7. doi: 10.1007/s11940-002-0040-2
229 Antiviral Drugs in Children and Adolescents. Pediatr Infect Dis. 2020;1:123–8. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1221
230 Zhang S, Zhu Y, Jin Y, et al. Difference between Acyclovir and Ganciclovir in the Treatment of Children with Epstein–Barr Virus-Associated Infectious Mononucleosis. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:1–6. doi: 10.1155/2021/8996934
231 Chellapandian D, Das R, Zelley K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. Br J Haematol. 2013;162:376–82. doi: 10.1111/bjh.12386
232 Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev. 2014;13:546–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005
233 Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64:991–1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594
234 Kotilea K, Cadranel S, Salame A, et al. Efficacy and safety of bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in children. Helicobacter. 2021;26:e12825. doi: 10.1111/hel.12825
235 Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Волынец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Луппова Н.Е., Нижевич А.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Сатаев В.У., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):119-127. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127.
236 Рубрикатор клинических рекомендаций. Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/388_3.
237 What’s New Adult and Adolescent Opportunistic Infection. AIDSinfo. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/392/whats-new (accessed 14 Apr 2020).
238 Pneumonia in Immunocompromised Patients: Overview, Causes of Pneumonia, HIV/AIDS. Published Online First: 26 June 2021.https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview#a11.. (accessed 10 Aug 2021).
239 Douglas AP, Smibert OliviaC, Bajel A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. Intern Med J. 2021;51:143–76. doi: 10.1111/imj.15591
240 What’s New Adult and Adolescent Opportunistic Infection. AIDSinfo. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/392/whats-new (accessed 14 Apr 2020).
241 Kutilek S, Plasilova I, Langer J. Ibandronate in the treatment of pediatric osteoporosis. Bone Abstr. Published Online First: 9 June 2015. doi: 10.1530/boneabs.4.P80
242 Лисицин А., Алексеева Е., Пинелис В., Баканов М., Валиева С., Бзарова Т. Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(1):116-121.
243 Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:400–9. doi: 10.1210/jc.2008-1531
244 Денисова Р., Алексеева Е., Пинелис В., Баканов М., Валиева С., Бзарова Т., Исаева К., Морев С., Кузнецова Г. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты для внутривенного введения при тяжелом системном остеопорозе у больных ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(6):83–88.
245 Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. Semin Arthritis Rheum. 2000;29:348–59. doi: 10.1053/sarh.2000.5752
246 Hernandez J, Polo R, Alvarez J, et al. [A “lupus-like” syndrome as the form of presentation of pulmonary adenocarcinoma]. An Med Interna Madr Spain 1984. 2000;17:558–9.

247 Calixto O-J, Franco J-S, Anaya J-M. Lupus mimickers. Autoimmun Rev. 2014;13:865–72. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.002
248 Ladouceur A, Tessier-Cloutier B, Clarke AE, et al. Cancer and Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin N Am. 2020;46:533–50. doi: 10.1016/j.rdc.2020.05.005

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских ревматологов, утверждены рабочей группой Ассоциации детских ревматологов.

1. **Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН**
2. **Дворяковская Т.М., д.м.н.**
3. **Шилькрот И.Ю., к.м.н.**
4. **Сурков А.Г., к.м.н.**
5. **Костик М.М., д.м.н.**
6. **Никишина И.П., к.м.н.**
7. **Ушакова С.А., д.м.н., профессор**
8. **Ульянова Е.А., к.м.н.**
9. **Глазырина Г.А., к.м.н.**
10. **Жолобова Е.С., д.м.н., профессор**
11. **Сударева О.О., к.м.н.**
12. **Игишева Л.Н., д.м.н., доцент**
13. **Лигостаева Е.А., к.м.н.**
14. **Малиевский В.А., д.м.н., профессор**
15. **Криулин И.А., к.м.н., старший научный сотрудник**
16. **Криулина Т. Ю., младший научный сотрудник**

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций, являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 5 лет.

Методы, использованные с целью оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1

Схема 2

ДИАГНОСТИКА СС
ОБСЛЕДОВАНИЕ пациентов с подозрением на СС
ОБСЛЕДОВАНИЕ пациентов с установленным диагнозом СС в стадии активной болезни
Диагностические исследования
Лабораторные стр. 24-31
Инструментальные стр. 31-39
Иные стр. 39-42
Диагностические исследования
Лабораторные стр. 44-52
Инструментальные стр. 52-57
Иные стр. 57-59

Схема 3

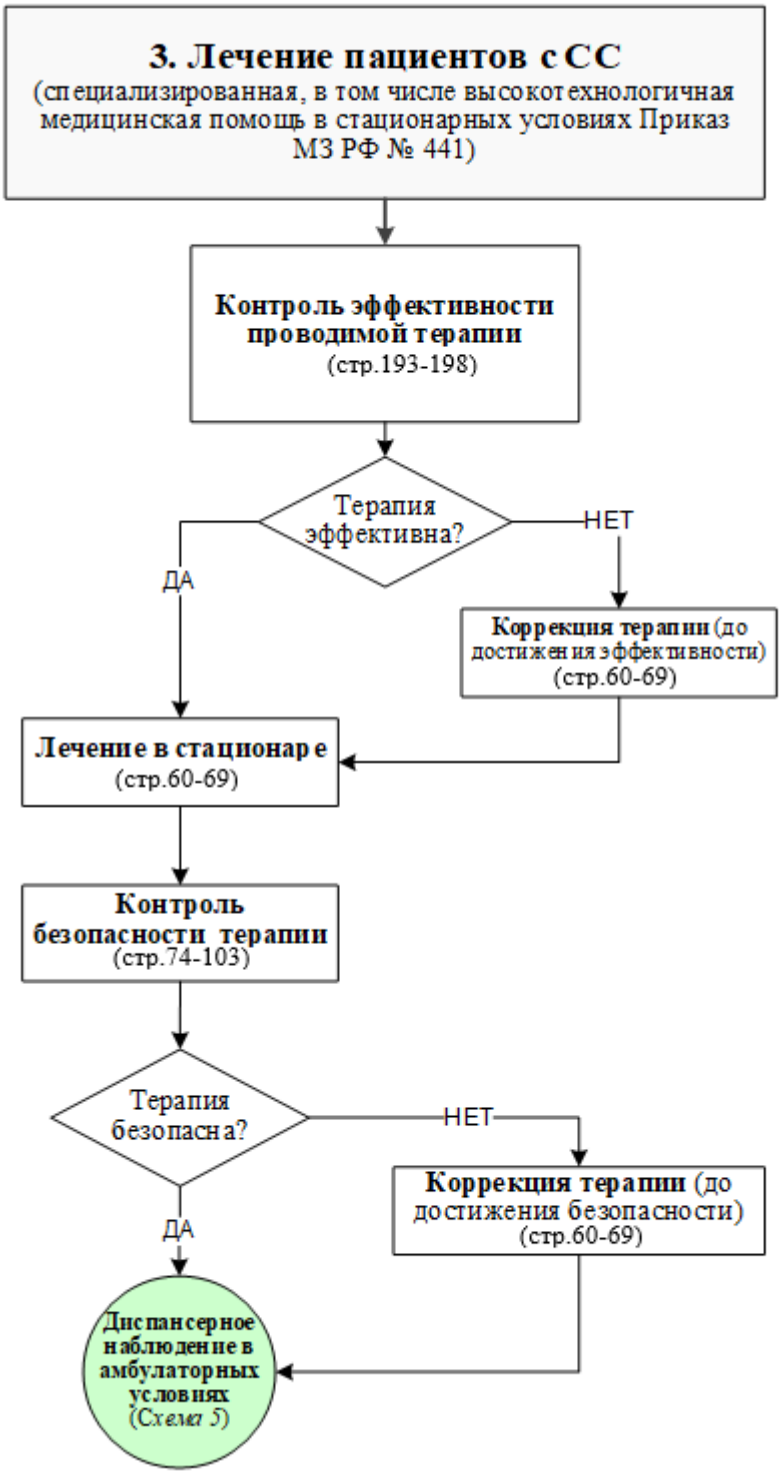

3. Лечение пациентов с СС
(специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь в стационарных условиях Приказ МЗ РФ № 441)
Контроль эффективности проводимой терапии
(стр.193-198)
Терапия эффективна?
НЕТ
ДА
Коррекция терапии (до достижения эффективности)
(стр.60-69)
Лечение в стационаре
(стр.60-69)
Контроль безопасности терапии
(стр.74-103)
Терапия безопасна?
НЕТ
ДА
Коррекция терапии (до достижения безопасности)
(стр.60-69)
Диспансерное наблюдение в амбулаторных условиях
(Схема 5)

Схема 4

Схема 5

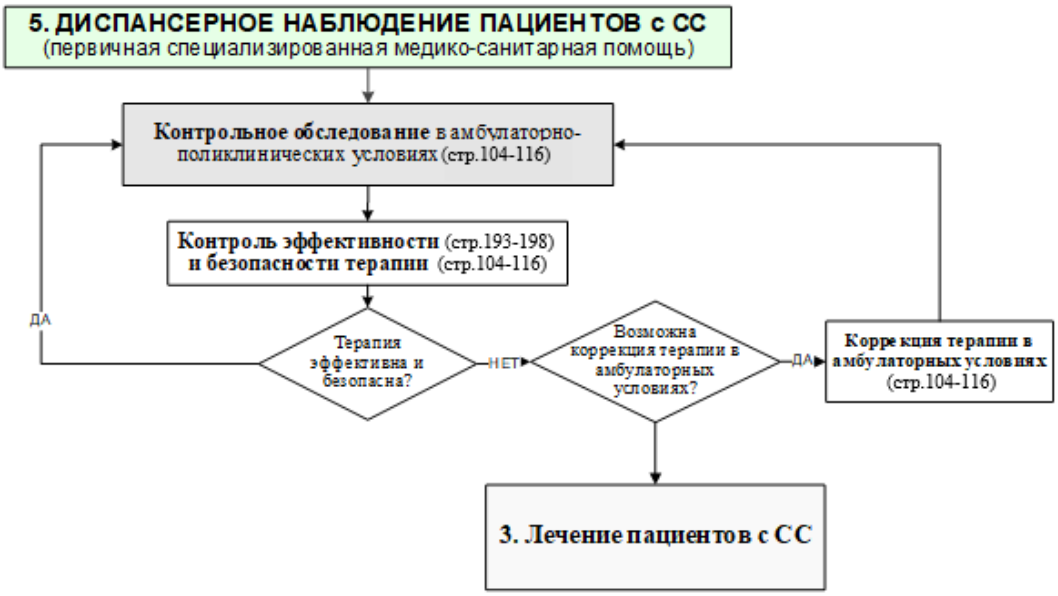


Схема 6. Алгоритм терапии пациентов с системным склерозом

Примечания: ГК – глюкокортикоиды (H02AB) для внутривенного и перорального применения, МТХ – #метотрексат**, МФФ – #микофенолата мофетил** (Код АТХ L04A. ЦФ – #циклофосфамид** (Код АТХ L01AA01), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты (Код АТХ L01XC, L04AA).

Приложение В. Информация для пациента

1. ЧТО ТАКОЕ СКЛЕРОДЕРМИЯ

1.1 Что это такое?

Склеродермия (с греческого «твердая кожа») – группа редких заболеваний соединительной ткани. Соединительная ткань – это опорный каркас системы мягких тканей организма, внутренних органов. Она покрывает внутренние органы, отделяет группы клеток внутри органов, формируя их структуру. То есть это своеобразный «скелет» наших органов, которым соединительная ткань придаёт форму. Такие важные структуры как плевра (оболочка легких), перикард (оболочка сердца), брюшина (оболочка, покрывающая брюшную полость изнутри) тоже состоят из соединительной ткани. Часть структур нашей кожи – тоже состоит из соединительной ткани. Такое распространение соединительной ткани в организме человека и определяет характерные для склеродермии признаки болезни. Если болезнь ограничена поражением кожи и подлежащих тканей (включая ткани глаз, суставов), говорят об очаговой склеродермии. Распространение болезни на внутренние органы (пищеварительная система, сердце, легкие, почки) указывает на развитие системной склеродермии.

1.2 Как часто встречается это заболевание?

Частота склеродермии не превышает 3 новых случаев на 100 тысяч человек ежегодно. Например, при населении около 140 млн (как в России) в стране регистрируется в среднем не более 4 тысяч новых случаев болезни ежегодно. Около 90% случаев болезни – это очаговая склеродермия. Среди больных девочек больше (соотношение 3:1).

1.3 Каковы причины заболевания?

Склеродермия является воспалительным заболеванием, но причины воспаления однозначно не установлены. Предполагается, что заболевание является аутоиммунным, то есть в основе склеродермии – реакция собственной иммунной системы ребенка против компонентов соединительной ткани. В результате возникает воспаление, либо местное (в коже), либо системное (в органах), с последующей избыточной продукцией в месте воспаления волокнистой (рубцовой) ткани.

Мы можем выделить несколько основных факторов, предрасполагающих к развитию болезни:

- **Генетические факторы.** Небольшое число случаев склеродермии, носят семейный характер. Кроме того, заболевание чаще встречается у представителей некоторых этнических групп. Однако конкретного гена, изменение структуры которого (мутация) приводит к развитию заболевания, не выявлено.
- **Факторы окружающей среды.** У некоторых людей симптомы склеродермии могут возникать после перенесенных инфекционных заболеваний (вирусных или бактериальных), после длительного воздействия ультрафиолетового излучения

(длительное пребывание на солнце). Повторное воздействие этих факторов, может увеличить риск обострения склеродермии даже на фоне лечения, назначенного лечащим врачом.

1.4 Является ли это заболевание наследственным?

Свидетельств в пользу наследственной (семейной) природы склеродермии не обнаружено, хотя в нескольких работах сообщалось о повышенной частоте этого заболевания в отдельных семьях.

1.5 Можно ли предотвратить данное заболевание?

В настоящее время способов профилактики этого заболевания не существует. Это означает, что вы как родитель или пациент не можете сделать ничего, чтобы предотвратить возникновение заболевания.

1.6 Является ли это заболевание инфекционным?

Склеродермия не является инфекционным заболеванием, т.е. оно не вызвано микроорганизмами (бактериями, вирусами), а значит, не передается при контакте с пациентом или его окружением.

2. ВИДЫ СКЛЕРОДЕРМИИ

2.1 Очаговая склеродермия

2.1.1 Как диагностируется очаговая склеродермия?

Основной признак очаговой склеродермии – появление участков (часто это линейные полосы) «жесткой», «плотной» кожи на руке, ноге или туловище, реже – на лице и коже волосистой части головы.

На ощупь кожа будет ощущаться как более плотная, на вид – будет отличаться от здоровых участков, может блестеть, а также вы не сможете собрать ее в складку. В случае появления очага на лице, ребенок не сможет «гримасничать», например, нахмурить лоб или надуть щеки. В первое время такие участки кожи нередко бывают окружены красным, пурпурными или утратившим пигментацию ободком. Позднее, у лиц со светлой кожей участки «жесткой», «плотной» кожи приобретают коричневый, а затем белый цвет. У лиц с темной кожей на ранних стадиях болезни пораженный участок кожи может выглядеть как кровоподтек, а затем стать белым.

При проведении лабораторных исследований, как правило, отклонения не обнаруживают. Признаков поражения внутренних органов обычно нет. В некоторых случаях для подтверждения диагноза необходимо провести биопсию кожи с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи.

2.1.2 Какое лечение применяется при очаговой склеродермии?

Цель лечения – как можно быстрее прекратить воспалительный процесс. При необходимости лекарственного лечения назначают глюкокортикоиды (Код АТХ H02AB), #метотрексат** (Код АТХ L04AX03) или другие противовоспалительные и противоревматические препараты. Лечение назначает врач-ревматолог и/или врач-дерматовенеролог. Врачи этих специальностей впоследствии наблюдают за больным.

Важным компонентом лечения является реабилитация. Если уплотнение кожи находится в области сустава, важно постоянно разрабатывать этот сустав, а при необходимости применять массаж, который может помочь замедлить формирование стойкого уплотнения кожи. При появлении хромоты необходимо носить стельки. Все варианты реабилитационных мероприятий и их возможный перечень необходимо обсуждать с вашим лечащим врачом.

Для решения косметических проблем, вызванных изменением цвета и вида пораженных участков кожи, особенно если они на лице, могут быть использованы косметические средства (V07AT).

2.1.3 Каков долгосрочный прогноз при очаговой склеродермии?

Пятна на коже с ободком обычно оставляют после себя только косметические дефекты (изменение цвета), которые могут сохраняться в течение длительного периода времени или даже пожизненно. Уплотнение кожи часто разрешается спустя несколько (до 5-6) лет после начала болезни. В некоторых случаях уплотнение может полностью пройти, в некоторых – сохраняться в течение многих лет даже на фоне лечения. В некоторых случаях отмечается волнообразное течение, когда болезнь может становиться неактивной, а затем возобновляться с новой силой.

Участки линейного поражения кожи могут вызвать у ребенка проблемы, связанные с неравномерным ростом пораженных и не пораженных частей тела в результате потери мышечной ткани и замедления роста костей. В частности, это может привести к неравномерному росту конечностей. Это вызовет хромоту и дополнительную нагрузку на спину, бедра и колени. Участок линейного поражения кожи в области сустав при отсутствии лечения может привести к развитию контрактур. У пациентов с очагами на коже лица или волосистой части головы возможно развитие увеита (воспаление внутренних структур глаза).

2.2 Системный склероз

2.2.1 Как диагностируется системный склероз? Каковы основные симптомы?

Ранние признаки болезни включают изменение цвета пальцев рук и ног с колебаниями температуры кожи от повышенной к пониженной (синдром Рейно) и появление язв на кончиках пальцев. Возможно развитие артрита (появление отека, боли и ограничения при движении в суставе). Кожа кончиков пальцев рук и ног часто быстро затвердевает и

становится блестящей. Это может произойти и с кожей носа. В последующем площадь уплотнения кожи может увеличиться, появляются видимое расширение мелких сосудов (телеангиэктазия), признаки атрофии кожи и подкожной ткани (уменьшение толщины кожи по сравнению со здоровыми участками) и отложения солей кальция под кожей, так называемых кальцинатов (внутрикожные плотные, легко определяемые при ощупывании узелки).

Распространение болезни на внутренние органы сопровождается появлением признаков поражения органов пищеварительной системы, сердца, легких и/или почек. Довольно рано происходит поражение пищевода. Появляются изжога (ощущение дискомфорта или жжения за грудиной, распространяющееся от верхней части живота, обусловленное поступлением желудочной кислоты в пищевод), трудности при глотании твердой пищи. С распространением болезни на другие отделы пищеварительной системы возникает вздутие живота (чувство распухшего живота), боли в животе, также могут развиваться нарушения стула (возникновение запора или диареи).

При поражении легких основным проявлением (симптомом) системной склеродермии будет затруднение дыхания. Однако на ранних стадиях болезни поражение легких может быть обнаружено только по результатам компьютерной томографии грудной полости или флоуметрии дыхания.

Поражение сердца проявляется нарушениями ритма, которые регистрируются на электрокардиограмме.

Первым признаком поражения почек является повышение в общем (клиническом) анализе мочи уровня белка, при этом пациент не будет ощущать никаких проявлений прогрессирования болезни.

Эти факты еще раз напоминают о важности регулярного обследования для выявления поражения внутренних органов на ранних стадиях, когда симптомы поражения этих органов еще не беспокоят пациента. Регулярные исследования необходимы также для исключения других заболеваний, схожих со склеродермией, и, кроме того, для оценки активности склеродермии в случаях, когда диагноз болезни уже не вызывает сомнений.

2.2.2 Как лечится системная склеродермия у детей?

Лечение проводится под контролем врача-ревматолога с опытом ведения больных со склеродермией, совместно с другими специалистами (врач-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-гастроэнтеролога, врача-офтальмолога). Для лечения применяются глюкокортикоиды (Код АТХ H02AB), #метотрексат** (Код АТХ L04AX03) или #микофенолата мофетил** (Код АТХ L04A).

При тяжелом течении очаговой или системной склеродермии лечащим врачом может быть рассмотрен вопрос применения генно-инженерных биологических препаратов (например, #абатацепт** (LO4AA24), #тоцилизумаб** (L04AC), #ритуксимаб** (Код АТХ L01XC)). Опыт их применения имеется как в России, так и за рубежом. Однако в настоящее время эти препараты не зарегистрированы в России для применения у пациентов со склеродермией и могут быть назначаться только в соответствии с принципом off-label (вне инструкции). Это значит, что для назначения препарата лечащему врачу потребуется достаточно полно проинформировать родителей пациента о необходимости такого лечения, затем получить подписанное родителем добровольное согласие на это, а также заручиться согласием на такое лечение врачебной комиссии, действующей с этой целью в лечебном учреждении.

Важно понимать, что необходимость применения препарата, выбор конкретного генно-инженерного биологического препарата и схема лечения будут определяться вашим лечащим врачом. В случае поражения легких или почек может быть назначен #циклофосфамид**(Код АТХ L01AA01).

При синдроме Рейно решающее значение для предотвращения образования трещин и изъязвления кожи имеет поддержание достаточного кровообращения путем предотвращения переохлаждения, а в некоторых случаях применения препаратов, оказывающих влияние на микроциркуляцию: блокаторов кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды (С08С), периферических вазодилататоров (С04А), антитромботических средств (В01А) и других групп лекарственных препаратов. Для сохранения подвижности суставов и стенок грудной клетки необходима физиотерапия и применение подобранных врачом-дерматовенерологом косметических средств (V07AT) для ухода за кожей (кремы, лосьоны и др. косметические средства).

2.2.3 Безопасен ли длительный прием лекарств?

Непросто принять, что ребенок должен принимать лекарственные препараты всегда. Родители часто беспокоятся о возможных побочных эффектах лечения, особенно в случае длительного приема лекарственных средств. Ниже даны разъяснения на этот счет.

Глюкокортикоиды (Код АТХ Н02АВ). Длительное применение глюкокортикоидов (Код АТХ Н02АВ) в высоких дозах сопровождается задержкой роста ребенка, снижением плотности костной ткани, заметным повышением аппетита, что в свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей употреблять в пищу продукты, которые удовлетворят их аппетит, но не приведут к увеличению потребления калорий.

#Метотрексат (Код АТХ L04AX03)**. Применение препарата может привести к появлению тошноты и рвоты. Для контроля потенциальной токсичности препарата важно

регулярно проводить биохимический анализ крови общетерапевтический для определения активности печеночных ферментов. В случае значительного повышения их активности проводится снижение дозы #метотрексата**(Код АТХ L04AX03) или даже его отмена. Для снижения риска поражения печени #метотрексатом**(Код АТХ L04AX03) вместе с ним назначают фолиевую кислоту**(B03BB). Аллергические реакции на #метотрексат**(Код АТХ L04AX03) возникают редко.

#Микофенолата мофетил (Код АТХ L04A).** Среди побочных эффектов на фоне длительного приема #микофенолата мофетила** (Код АТХ L04A) могут встречаться аллергические реакции, а также признаки поражения печени (повышение активности печеночных ферментов в крови) в биохимическом анализе крови общетерапевтическом и/или снижение клеток крови (как правило, уровня лейкоцитов) в общем (клиническом) анализе крови развернутом. Именно поэтому во время применения препарата необходимо периодически контролировать лабораторные показатели.

Генно-инженерные биологические препараты (Код АТХ L01XC - моноклональные антитела, L04AC – ингибиторы интерлейкина). При применении данной группы препаратов необходимо тщательно контролировать возникновение инфекций, аллергических реакций, функцию печени, изменений в общем (клиническом) анализе крови развернутом, биохимическом анализе крови общетерапевтическом.

При соблюдении рекомендаций лечащего врача и мониторинге (регулярном контроле) лабораторных показателей, риск возникновения побочных эффектов и их выраженность может быть минимальной. Однако, периодические осмотры, лабораторные исследования и оценка функций внутренних органов могут быть причиной дополнительных трудностей для ребенка и его семьи.

2.2.4 Каков долгосрочный прогноз при системной склеродермии?

Системная склеродермия потенциально жизнеугрощающее заболевание. В долгосрочной перспективе наибольшая угроза связана с поражением внутренних органов (сердца, почек, легких). У некоторых пациентов заболевание может протекать стабильно в течение длительного времени. Достижение состояния неактивной болезни (ремиссии) при системной склеродермии менее вероятно, чем при очаговой форме болезни. Вместе с тем, в результате лечения может быть достигнуто значительное улучшение или, по крайней мере, стабилизация заболевания.

3. ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ

3.1 Как долго будет продолжаться болезнь?

Никаких средств для полного излечения СС не существует. Клинические и лабораторные симптомы СС могут быть минимальными или даже отсутствовать, если

регулярно принимать лекарства в соответствии с предписаниями врача-ревматолога. Прогрессирование очаговой склеродермии обычно ограничивается периодом в нескольких лет. Склеротизация кожи часто прекращается через несколько лет после начала заболевания. Иногда это может занять до 5–6 лет, а некоторые участки могут стать даже более заметными после того, как воспалительный процесс завершится (это связано с возможным изменением цвета), или же пораженные участки могут выглядеть хуже из-за неравномерного роста пострадавших и непострадавших частей тела.

Системный склероз – хроническое заболевание. К ухудшению состояния детей, больных СС, (обострение СС) в первую очередь могут привести нерегулярный прием лекарств, инфекции, стресс и воздействие солнечного света. Предсказать, каким будет течение заболевания очень трудно.

3.2 Возможно ли полное излечение?

СС является непредсказуемым хроническим заболеванием, и дети с диагнозом СС обычно остаются под медицинским наблюдением и принимают лекарства постоянно. Часто после достижения пациентом совершеннолетия детский врач-ревматолог передает его взрослому.

3.3 Можно ли применять нетрадиционные методы лечения / дополнительной терапии?

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошо о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, влияния на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите рассмотреть дополнительные и альтернативные методы лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим врачом-ревматологом. Если лекарства необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

3.4 Как болезнь может повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи и какие периодические медицинские осмотры необходимы?

В некоторых случаях, особенно при ограниченной по площади очаговой склеродермии, ребенок и семья в целом ведут нормальную жизнь. Однако стойкое чувство усталости и утомление, часто отмечаемые пациентами с системной формой склеродермии, могут заметно ограничивать их жизнедеятельность. При распространении болезни на внутренние органы (системная склеродермия) состояние ребенка может значительно ухудшиться.

3.5 Как болезнь может повлиять на посещение школы?

Для детей с хроническими заболеваниями систематическое обучение имеет важное значение для их адаптации в обществе, становления их как независимых и востребованных личностей. Препятствовать этому может ограниченная подвижность ребенка, а также косметический дефект при поражении открытых участков кожи, который вызывает беспокойство пациента, в том числе и по причине реакции на него окружающих. Родители и учителя должны сделать все, чтобы ребенок мог участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке. Крайне важно, чтобы ребенок был не только успешным в учебе, но и был принят и нашел признание в кругу своих сверстников и взрослых. Необходимым условием полноценной жизнедеятельности ребенка со склеродермией является контроль течения болезни с использованием доступных в настоящее время лекарственных препаратов.

3.6 Как болезнь может повлиять на занятия спортом?

Занятия спортом являются важным аспектом повседневной жизни любого ребенка. Одна из целей терапии состоит в том, чтобы обеспечить детям возможность вести нормальную жизнь, насколько это возможно, и чувствовать, что они ничем не отличаются от своих сверстников. В этой связи, общая рекомендация для больных со склеродермией состоит в том, что пациенты должны участвовать в занятиях теми видами спорта, которые они выбирают, но при этом должны понимать, что необходимо ограничивать физическую активность, если возникают боль или дискомфорт. Этот выбор является частью более общего отношения ребенка к своей жизни, основанного на самостоятельности и способности справляться с ограничениями, налагаемыми болезнью.

3.7 Какой диеты следует придерживаться?

Никаких особенных диетических рекомендаций для детей со склеродермией нет. Ребенок должен соблюдать нормальную для своего возраста диету. Вместе с тем, пациентам, принимающим глюкокортикоиды (Код АТХ H02AB), даже небольшие их дозы, следует избегать приема пищи с высоким содержанием калорий и натрия. Известно, что эти препараты повышают аппетит, а также риск развития ожирения.

3.8 Может ли климат повлиять на течение болезни?

Известно, что воздействие солнечного света может провоцировать развитие обострение ревматических болезней. Чтобы предотвратить эту проблему, рекомендуется использование высокоэффективных местных защитных солнцезащитных средств. Их необходимо наносить на все открытые части тела, когда ребенок находится вне помещения. Помните о необходимости наносить солнцезащитный крем, по крайней мере, за 30 минут до выхода на улицу. Это важно, чтобы крем смог проникнуть в кожу, и чтобы кожа стала сухой.

3.9 Можно ли ребенку делать прививки?

У ребенка с СС, риск инфицирования повышается; поэтому профилактика инфекции путем вакцинации особенно важна. Ребенок должен, по возможности, соблюдать регулярный график вакцинации. Однако есть несколько исключений: детям с тяжелой, активной формой болезни вакцинация противопоказана. Детям, получающим иммунодепрессанты (Код АТХ L04A), высокие дозы глюкокортикоидов (Код АТХ H02AB) и ГИБП (Код АТХ L01XC, L04AA), категорически противопоказана вакцинация живыми вакцинами (вакциной для профилактики кори (Код АТХ J07BD), вакциной для профилактики эпидемического паротита (Код АТХ J07BE), вакциной для профилактики краснухи (Код АТХ J07BJ), пероральной вакциной для профилактики полиомиелита (Код АТХ J07BF), вакциной для профилактики ветряной оспы (Код АТХ J07BK).

Вакцинация пероральной вакциной для профилактики полиомиелита (Код АТХ J07BF), также противопоказана членам семьи, проживающим вместе с ребенком, который получает иммуносупрессивную терапию.

Детям с СС, получающим высокие дозы глюкокортикоидов (Код АТХ H02AB) и/или иммунодепрессантов (Код АТХ L04A), и/или ГИБП (Код АТХ L01XC, L04AA) рекомендована вакцинация: вакциной для профилактики пневмококковой инфекции (Код АТХ J07AL), вакциной для профилактики менингита (Код АТХ J07AH).

3.10 Как болезнь может повлиять на половую жизнь, беременность, контрацепцию?

Подростки могут вести здоровую половую жизнь. Однако сексуально активным подросткам, принимающим определенные иммунодепрессанты (Код АТХ L04A) или же имеющим заболевание в активной фазе, необходимо использовать безопасные и высокоэффективные методы предотвращения беременности.

В идеале, беременность всегда должна быть запланированной. Необходимо помнить, что некоторые лекарства от артериального давления и иммунодепрессанты (Код АТХ L04A) могут нанести вред развитию плода.

Идеальным временем для беременности был бы тот период, когда болезнь хорошо контролируется в течение длительного времени.

Выбор средств контрацепции нужно осуществлять с врачом-акушером-гинекологом и врачом-ревматологом.

Приложение Г1 – ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендация

Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Оригинальное название (если есть): Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11): S240–52

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: оценка степени тяфункциональных нарушений

Содержание (шаблон), Состояние пациента оценивается по показателю субъективной оценки самого пациента или его родителей и активности болезни, по оценке врача.

Проводятся:

а) общая оценка состояния здоровья по субъективной оценке пациента или его родителей по 100 мм ВАШ в баллах.

«0» баллов соответствует очень хорошему состоянию здоровья, «100» баллов – очень плохому состоянию здоровья. Ребенок или родитель отмечают точку на линии, соответствующую, по их мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряется расстояние между выбранной точной и «0».

б) глобальная оценка активности болезни лечащим врачом по 100 мм ВАШ (баллы), где «0» - отсутствие активности, «100» - самая высокая активность болезни.

Врач отмечает точку на линии, соответствующую, по его мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряется расстояние между выбранной точной и «0».

Ключ (интерпретация): Полученный результат измеряется в мм (баллах) от 0 до 100.

Пояснения: нет

Приложение Г2. Индекс функциональной недостаточности по вопроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Название на русском языке: Опросный лист состояния здоровья ребенка

Оригинальное название (если есть): Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Кузьмина, Н. Н., Никишина, И. П., Шайков, А. В., Руперта, Н., Шелепина, Т. А., & Салугина, С. О. (2002). Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. Научно-практическая ревматология, (1), 40-44.

Тип (подчеркнуть): - вопросник

Назначение: оценка степени функциональных нарушений

Содержание (шаблон):

Опросный лист состояния здоровья ребенка (CHAQ)

В этой части мы хотим получить информацию о том, как болезнь Вашего ребенка влияет на его/ее приспособленность к жизни. Вы можете дать любые замечания на оборотной стороне этой страницы. Отвечая на вопросы, Вы должны отметить один ответ, который наиболее полно отражает физические возможности ребенка (среднее состояние в течение всего дня) ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ. ИМЕЙТЕ В ВИДУ ТОЛЬКО ТЕ ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕНЫ БОЛЕЗНЬЮ. Если ребенок из-за возраста не может выполнить какую-либо из функций, применяется термин «Нельзя оценить». Например, если Ваш ребенок из-за возраста с трудом выполняет некоторые функции или не может вовсе их выполнить, но это не связано с его болезнью, используйте термин «НЕЛЬЗЯ оценить».

	Без затруднений	**Умеренные затруднения**	**Серьезные трудности**	**НЕ может выполнить**	**Нельзя оценить**
1. ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Одеться, включая завязывание шнурков и застёгивание пуговиц?	☐	☐	☐	☐	☐
- Вымыть шампунем свои волосы?	☐	☐	☐	☐	☐
- Снять носки?	☐	☐	☐	☐	☐
- Подстричь ногти?	☐	☐	☐	☐	☐

2. ПОДЪЕМ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Встать с низкого кресла или пола?	□	□	□	□	□
- Лечь и встать с постели либо встать в детской кроватке?	□	□	□	□	□
3. ЕДА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Порезать кусок мяса?	□	□	□	□	□
- Поднести ко рту чашку или стакан?	□	□	□	□	□
- Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?	□	□	□	□	□
4. ХОДЬБА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Ходить вне дома по ровной земле?	□	□	□	□	□
- Подняться на 5 ступеней?	□	□	□	□	□

Укажите, какие ПРИСПОСОБЛЕНИЯ использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:			
- Трость	□	- При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожок с длинной ручкой и т.д.)	□
- Ходилки	□	- Толстый карандаш или специальные приспособления	□
- Костыли	□	- Специальное или возвышенное кресло	□
- Инвалидное кресло	□	- Другие (Уточните:_____)	□

Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ дополнительная помощь других лиц:			
- Одевание и Туалет	□	- Еда	□
- Подъем	□	- Ходьба	□

	Без затруднений	**Умеренные затруднения**	**Серьезные трудности**	**НЕ может выполнить**	**Нельзя оценить**
5. ГИГИЕНА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Вымыть и вытереть всё тело?	□	□	□	□	□
- Войти и выйти из ванны?	□	□	□	□	□

- Сесть и встать с унитаза или горшка?	□	□	□	□	□
- Чистить зубы?	□	□	□	□	□
- Причесаться?	□	□	□	□	□
6. ДОСТАТЬ ЧТО-ЛИБО					
Может ли Ваш ребенок:					
- Взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?	□	□	□	□	□
- Нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?	□	□	□	□	□
- Надеть свитер через голову?	□	□	□	□	□
- Повернув шею, посмотреть назад?	□	□	□	□	□
7. СЖАТИЕ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Писать ручкой/карандашом?	□	□	□	□	□
- Открыть дверь автомобиля?	□	□	□	□	□
- Открыть ранее вскрытую банку?	□	□	□	□	□
- Открыть и закрыть водопроводный кран?	□	□	□	□	□
- Отворить дверь, предварительно повернув дверную ручку?	□	□	□	□	□
8. ФУНКЦИИ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?	□	□	□	□	□
- Войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?	□	□	□	□	□
- Ездить на велосипеде?	□	□	□	□	□
- Выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?	□	□	□	□	□
- Бегать и играть?	□	□	□	□	□

Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:			
- Приподнятое сидение унитаза	□	- Специальная перекладина в ванной комнате	□
- Специальное сидение в ванной	□	- Предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?	□

- Консервный нож (если банка уже вскрыта)	□	- Предметы с длинной ручкой для мытья в ванной?	□
Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:			
- Гигиена	□	- Сжатие и открывание предметов	□
- Для того, чтобы что-нибудь достать	□	- Выполнение поручений и работа по дому	□
9. БОЛЬ: кроме того, мы хотели бы уточнить сопровождается ли болезнь Вашего ребенка болью или нет? Если «ДА», оцените, какую боль испытывал Ваш ребенок ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ? Дайте оценку боли Вашего ребенка, отмечая ее на специальной линии			
Без боли 0 100 Очень сильная боль			
ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ***Учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии:*** **Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое**			

Ключ (интерпретация):

Результатом является вычисленный балл (0-3):

- 0-0,13 – минимальные функциональные нарушения
- 0,14 – 0,63 – минимальным и умеренные функциональным нарушения
- 0,64 – 1,6 умеренные функциональные нарушения
- >1,6 – выраженная функциональная недостаточность
- **Пояснения:** нет

Приложение Г3. Сроки проведения контроля эффективности терапии

№	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии[1]
1	ГК (преднизолон/ метилпреднизолон)	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
2	Метотрексат**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
3	Микофенолата мофетил**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
4	Тоцилизумаб**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
5	Ритуксимаб**	Через 16-24 недели с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
6	Абатацепт**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
7	#Тофацитиниб**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
8	#Упадацитиниб**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

Утверждено: Российское Общество Ангиологов и сосудистых хирургов, Председатель, Академик РАН	**Утверждено:** Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) Президент АССХ, академик РАН	**Утверждено:** Ассоциация флебологов России Президент АФР, профессор	**Утверждено:** Российское общество хирургов Президент, Президент РОХ, Академик РАН	**Утверждено** Российское научное общество специалистов по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению Президент, академик РАН
Белов Ю.В. м.п.	Богачев Л.А. м.п.	Сучков м.п.	Шабунин А.В. м.п.	Аскян Е.Г. м.п.

Клинические рекомендации

Острая ишемия конечностей

Кодирование по Международной статистической классификации

Болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I74.0, I74.1, I74.2, I74.3, I74.5, I74.8, I74.9, S55.1, I77.0, I77.8.**

Возрастная группа: **взрослые, дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов**

При участии:

- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов
- Ассоциация флебологов России
- Российское общество хирургов
- Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 13.11.2025).

Список сокращений **6**

Термины и определения **7**

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) **8**

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *8*

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *8*

1.2.1 Этиология 8

1.2.2 Патогенез 10

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *11*

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем *11*

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *12*

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *14*

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики **14**

2.1 Жалобы и анамнез *14*

2.2 Физикальное обследование *15*

2.3 Лабораторные диагностические исследования *17*

2.4 Инструментальные диагностические исследования *19*

2.4.1 Ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA) 20

2.4.2 Ультразвуковые обследования при острой ишемии конечности ... 20

2.4.3 Компьютерно-томографическая ангиография сосудов 20

2.4.4 Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с контрастированием 21

2.4.5 Резюме по методам визуализации 21

2.5 Диагностика постишемического синдрома и реперфузионных повреждений *23*

2.6 Диагностика острой ишемии верхней конечности *23*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения **26**

3.1 Алгоритм принятия решения при острой ишемии конечности 26
3.1.1 Первая помощь 26
3.2 Фармакотерапия 27
3.2.1 Общие положения 27
3.2.2 Препараты для медикаментозной терапии 27
3.3 Открытая реваскуляризации 30
3.3.1 Цели хирургического лечения, показания к хирургическому лечению ОИК 30
3.3.2 Методы открытой реваскуляризации 32
3.3.2.1 Тромбоэмболэктомия 32
3.3.2.2 Другие методы открытой реваскуляризации……47
3.3.2.3 Лечение острой ишемии конечности, вызванной аневризмой подколенной артерии 34
3.3.2.4Дополнительная визуализация после хирургического вмешательства или эмболэктомии 34
3.4 Гибридное лечение 35
3.5 Рентгенэндоваскулярные методы лечения 36
3.5.1 Тромболизис 36
3.5.1.1 Оценка перед проведением катетерного тромболизиса (Оценка перед проведением локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса (КТЛ)) 36
3.5.1.2 Доступ и техника проведения локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса 37
3.5.1.3 Контроль за уровнем фибриногена в процессе локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса 38
3.5.1.4 Гепаринизация в процессе локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса 39
3.5.1.5 Осложнения после локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса 39
3.5.1.6 Клиническая значимость тромболитической терапии при острой ишемии конечности 40
3.5.1.7 Значимость протяженности окклюзии при локальном эндоваскулярном трансартериальном тромболизисе 41
3.5.1.8 Роль локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса при аневризме подколенной артерии с острой ишемией конечности 41
3.5.2 Аспирация тромба 42
3.5.3 Эндоваскулярная механическая тромбэктомия 43
3.5.4 Ультразвуковой транскатетерный тромболизис (тромболизис с ультразвуковым воздействием на тромб) 44
3.5.5 Эндоваскулярные методы лечения при острой окклюзии шунтов. 44

3.6 Особенности лечения острой окклюзии аорты с двухсторонней ишемией нижних конечностей *45*
3.6.1 Результаты эндоваскулярных вмешательств на аорте 46
3.6.2 Ведение и лечение постишемического синдрома и реперфузионных повреждений 47
3.6.3 Фасциотомия - как метод лечения и профилактики постишемического синдрома 47
3.6.4 Закрытие фасциотомических дефектов покровных тканей 48

3.7 Лечение острой ишемии верхней конечности *49*
3.7.1 Открытое хирургическое вмешательство 49
3.7.2 Эндоваскулярное хирургическое вмешательство 50
3.7.3 Компартмент-синдром и фасциотомия 50

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов **51**

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики **55**

5.1 Наблюдение после артериальной эмболии *58*

5.2 Наблюдение после тромбоза нативной артерии или окклюзии артерии, лечение которой проводилось эндоваскулярным или открытым хирургическим способом *58*

5.3 Отказ от курения *59*

5.4 Антитромботические лекарственные средства и статины (АТХ Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) *59*

5.5 Визуализация в период наблюдения *60*

5.6 Наблюдение после тромбирования подколенной аневризмы *61*

6 Организация оказания медицинской помощи **61**

7. Дополнительная информация **63**

7.1 Острая ишемия конечностей у детей *63*
7.1.1 Эпидемиология 63
7.1.2 Диагностика 64
7.1.3 Варианты лечения и исходов 64

Критерии оценки качества медицинской помощи **67**

Список литературы **67**

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций **94**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций **99**

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....101

Приложение Б. Алгоритм действий врача 105

Приложение В. Информация для пациентов.....109

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....112

Приложение Г1. CHA2DS2-VASc (Revised Venous Clinical Severity Score, rVCSS) - шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий..... 112

Приложение Г2. Опросник DN4 для диагностики вида боли..... 113

Приложение Г3. CPOT (Critical-Care Pain Observation Tool) – шкала оценки боли у пациентов в отделении интенсивной терапии..... 115

Приложение Г4. SF-36 (The Short Form-36) - Опросник качества жизни (модифицированная версия для России) 116

Список сокращений

АД – артериальное давление

АК – антикоагуляция

АПА – аневризма подколенной артерии

АСК – ацетилсалициловая кислота**

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ДИ – доверительный интервал

ДСА – цифровая субтракционная ангиография

Дуплекс-УЗИ – дуплексное ультразвуковое исследование

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЕОСХ – Европейское общество сосудистой хирургии

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ЗНПК – значительные неблагоприятные последствия в конечности

ЗПА – заболевание периферийных артерий

ИКС – инициатива качества сосудов

ИРСД – индекс регионарного систолического давления

КК – креатинкиназа

КС – компартмент-синдром

КТА – компьютерно-томографическая ангиография аорты

КТЛ – катетерный тромболизис (Локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис)

КУТ – катетер-управляемый тромболизис (Локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис)

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс (аналог ИЛД – индекс лодыжечного давления)

ЛСК – линейная скорость кровотока

МЕ – международная единица

МР-ангиография с контрастированием – магнитно-резонансная ангиография с контрастированием

НК – нижние конечности

НМГ – низкомолекулярный гепарин (АТХ B01AB Группа гепарина)

НОВС – Национальный опрос выписки из стационаров

НФГ – нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)

ОБА – общая бедренная артерия

ОИК – острая ишемия конечностей

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ООА – острая окклюзия аорты

ПАПД – пероральные антикоагулянты прямого действия (АТХ B01AE Прямые ингибиторы тромбина, B01AF Прямые ингибиторы фактора Xa)

ПБА – поверхностная бедренная артериям

ПББА – передняя большеберцовая артерия

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РТАП - рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

СИР – синдром ишемии-реперфузии

СПД - систолическое пальцевое давление

СРБ – С-реактивный белок

ТС – триплексное сканирование

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

УЗДАС- ультразвуковое дуплексное ангиосканирование

ФМТ – фармакомеханический тромболизис

ФП – фибрилляция предсердий

ЦСА - ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA)

ЭКГ – регистрация электрокардиограммы

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Термины и определения

Эмболия – острая закупорка артерии патологическими частицами (как правило тромбами), циркулирующими по артериальному или венозному руслу.

Этажная эмболия – несколько острых окклюзий артериального сосуда на разных его уровнях.

Веерная эмболия – одномоментная эмболия в разные бассейны сосудистого русла (н-р, левую внутреннюю сонную + левую плечевую + верхнюю брыжеечную артерии).

Парадоксальная эмболия – острая закупорка артерии частицами тромба, который мигрировал из венозного русла при не заращении межпредсердной или межжелудочковой перегородок.

Острый артериальный тромбоз – внезапное прекращение кровообращения в связи с обтурацией просвета артерии тромбом, который образовался в зоне измененной сосудистой стенки (заболевание, травма).

Спазм артерии – функциональное состояние, вызванное либо закрытым непроникающим повреждением (ушибы), либо открытой проникающей травмой (пункция, катетеризация).

Острое расслоение артерии (аорты) – разрыв интимы артерии (аорты) с проникновением крови между слоями стенки сосуда, часто сопровождающееся полным перекрытием просвета сосуда и развитием острой ишемии конечностей.

Эмболэктомия, эмболтромбэктомия, тромбэктомия – различные варианты удаления эмболов и/или тромбов из просвета артериального русла.

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острая ишемия конечностей (ОИК) или острая артериальная недостаточность конечностей (ОАНК) - внезапное прекращение или снижение артериальной перфузии конечности с потенциальной угрозой ее выживанию, что требует неотложной диагностики и лечения. Острая ишемия конечностей рассматривается, когда продолжительность симптомов составляет менее двух недель.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1Этиология

Основные причины ОИК - тромбозы, эмболии, травма и сосудистый спазм. Среди причин нетравматической ОИК наиболее распространенной является острый тромбоз артерии в зоне выполненного шунтирования или стентирования или прогрессирование атеросклероза в аорте и сосудах конечностей [1–4]. Отмечается рост доли ОИК, связанной с тромбозом патологически изменённых артерий или эмболизацией в атеросклеротическое русло, что существенно влияет на выбор тактики лечения [5].

Факторами риска развития ОИК у пациентов со стабильной хронической ишемией конечностей, связанной с атеросклеротическим процессом, являются предшествующая периферическая реваскуляризация, фибрилляция предсердий (ФП) и более низкий лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) [6], а также высокая ампутация в анамнезе [7].

Достаточно редко ОИК могут вызывать тромбозы артериальных аневризм (обычно подколенной артерии) и расслоение аорты.

В 90-96% случаев причиной артериальных эмболий, являются заболевания сердца (ИБС, инфаркт миокарда, ФП, атеросклеротические кардиомиопатии, пороки сердца). За последнее столетие произошел общий сдвиг в этиологии эмболии от ревматических или

врожденных пороков клапанов сердца у относительно молодых пациентов, к эмболизации вследствие сердечной патологии, обусловленной атеросклеротическим процессом [8]. К ятрогенным причинам относятся повреждения артерий при эндоваскулярных процедурах (баллонирование, стентирование, эндопротезирование).

Около 10% эмболий нижних конечностей обусловлены пристеночными тромбами или разрушением атеросклеротических бляшек в аорте и крупных артериях, включая случаи, спровоцированные эндоваскулярной пластикой аневризмы брюшной аорты [9, 10].

Основные причины развития ОИК представлены в таблице №1.

Таблица №1. Основные причины острой ишемии конечностей.

Эмболия	**Тромбоз**
• Аритмия (ФП)	• Атеросклероз (с разрывом бляшки или критическим стенозом)
• Острый инфаркт миокарда • Аневризма ЛЖ	• Ятрогении (центральные и периферические интервенции) • Операции шунтирующие на артериях или стентирование артерий нижних конечностей
• Клапанная болезнь сердца • (ревматизм, эндокардит, дегенеративные изменения)	• Травма
• Аневризмы (аорты, подвздошных или подколенных артерий). • Разорванная атеросклеротическая бляшка аорты	• Диссекция аорты
• Ятрогении (центральные и периферические интервенции)	• Гиповолемический шок

Значительно менее распространенные причины - венозные тромбозы с развитием парадоксальных эмболий (через дефекты сердечной перегородки); васкулиты и ангионеврозы (болезнь Рейно для верхних конечностей, облитерирующий тромбоангиит для нижних конечностей); гиперкоагуляционные состояния (антифосфолипидный синдром, мутация фактора V Лейдена и дефицит белка C/S) и другие [11–14] (таблица №2).

Таблица №2. Редкие причины острой ишемии конечностей.

Причина	**Патология**	**Знаки, которые необходимо искать**
Васкулит	Воспаление артерий	Двустороннее заболевание. Системные симптомы (н-р лихорадка). Признаки заболевания соединительной ткани.

Синдром подколенной ловушки	Подколенная артерия сжимается мышцами или сухожилием во время подошвенного сгибания.	Молодой активный пациент без атеросклеротических факторов риска.
Адвентициальная кистозная болезнь	Киста в стенке сосуда, блокирующая кровоток.	Острый артериальный тромбоз у молодого пациента. Нет атеросклеротических факторов риска.
Парадоксальная эмболия	Дефект межпредсердной перегородки, венозная тромбоэмболия (часто с легочной гипертензией).	Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии.
Опухолевая эмболия	ЗНО	Признаки злокачественного новообразования (обычно прогрессирующего) в сердце.
Острый компартмент-синдром	Отек тканей внутри фасциального футляра (особенно переднего футляра), сдавливающий сосуд.	В анамнезе реваскуляризация или длительная операция с фиксацией конечностей.
Эмболизация инородным телом	Наркомания	Потребители внутривенных наркотиков, признаки инфекции, дефекты кожи в проекции артерии.
Тромбофилия	Артериальный тромбоз	Молодые пациенты, часто с семейным анамнезом тромбозов.
Синдром малого сердечного выброса	Низкий приток крови к конечностям	Пациенты с сердечной недостаточностью или шоком.

У пациентов с ОИК риск серьёзных сердечно-сосудистых событий в 1,4 раза выше, смертности — в 3,3 раза, а высокой ампутации — в 14,2 раза выше, чем у пациентов с перемежающейся хромотой. [15–19].

Отмечено резкое возрастание частоты ОИК в период пандемии COVID 19 (SARS-COV-2), более чем 3 - кратное по сравнению с пациентами, не переносившими коронавирусную инфекцию [20, 21].

1.2.2Патогенез

Острая ишемия конечности (ОИК) — результат резкого снижения артериального кровотока, быстро ведущий к гибели тканей из-за отсутствия времени для формирования коллатералей.

Основные механизмы:

- Быстрая окклюзия артерии (обычно в зоне бифуркации) с ростом тромба в обе стороны, перекрытием коллатералей и усилением ишемии.

- Вторичный тромбоз, спазм сосудов и венозный тромбоз усугубляют состояние.
- На фоне атеросклероза процесс может начаться медленнее, но при блокаде коллатералей прогрессирует так же быстро.

На клеточном уровне:

- Нарушение ионного баланса → отёк мышц, компрессия, гипоксия, метаболический ацидоз.
- Разрыв клеточных мембран, высвобождение калия (гиперкалиемия), активация фосфолипаз, накопление токсичных продуктов (СЖК, миоглобин), что усиливает повреждение тканей.

Необратимый мышечный некроз развивается через 4–6 часов при эмболии или через 12–24 часа при тромбозе после артериальной окклюзии [22–29].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость острой ишемии конечностей (ОИК) остаётся низкой: по данным различных источников, она составляет от 1 до 2 случаев на 100 000 человек в год [12, 30]. Для нижних конечностей этот показатель выше – 9 - 16 на 100 000, тогда как для верхних - лишь 1-3 случая на 100 000 [30, 31]. В исследовании EUCLID среди пациентов с перемежающейся хромотой ОИК возникла у 1,7% больных, что соответствует частоте 0,8 случая на 100 пациенто-лет [12, 30].

В Швеции заболеваемость ОИК составила от 3 до 14 случаев на 100 000 человеко-лет, преимущественно у пациентов старше 80 лет [33, 34]. В США анализ данных за 1988–2007 гг. показал снижение частоты госпитализаций по поводу ОИК с 42,4 до 23,3 на 100 000 человек, а также уменьшение госпитальной смертности (с 8,3% до 6,3%) и частоты ампутаций (с 8,1% до 6,4%) [35, 36]. Аналогичные показатели зарегистрированы в Швеции [37–39].

Несмотря на более раннюю реваскуляризацию, прогноз остаётся неблагоприятным: частота ампутаций достигает 10–15% [12, 30]. Применение тромболизиса у 20,7% пациентов связано с улучшением исходов [40], однако данные о структуре ампутаций ограничены: 34% из них выполнялись выше колена в течение 30 дней после поступления [41].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Эмболия и тромбоз артерий (I74)

I74.0 Эмболия и тромбоз брюшной аорты;

I74.1 Эмболия и тромбоз других и неуточненных отделов аорты;

I74.2 Эмболия и тромбоз артерий верхних конечностей;

I74.3 Эмболия и тромбоз артерий нижних конечностей;

I74.5 Эмболия и тромбоз подвздошной артерии;

I74.8 Эмболия и тромбоз других артерий;

I74.9 Эмболия и тромбоз неуточненных артерий;

I77.0 Артериовенозный свищ приобретенный;

I77.8 Другие уточненные изменения артерий и артериол;

S55.1 Травма лучевой артерии на уровне предплечья.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация острых нарушений кровообращения претерпела множество модификаций. В России принята классификация острой ишемии конечностей, предложенная в 2002 году И.И. Затевахиным с соавт. (таблица 3) [22]

Таблица 3. Классификация острой ишемии конечностей.

Острая ишемия	Степень ишемии	Клинические признаки	УЗДГ у лодыжки	
			Артерия	Вена
Не угрожающая	1	Онемение, парестезии. боль	Кровоток определяется	Кровоток определяется
Угрожающая	2А	Парез	Кровоток определяется	Кровоток определяется
	2Б	Паралич	Кровоток не определяется	Кровоток определяется
	2В	Субфасциальный отек	Кровоток не определяется	Кровоток определяется
Необратимая	3А	Дистальная контрактура	Кровоток не определяется	Кровоток не определяется
	3Б	Тотальная контрактура	Кровоток не определяется	Кровоток не определяется

В основу классификации положены клинические признаки, что никак не ограничивает возможности ее применения. По мере возрастания степени ишемии появляются новые признаки вспомогательного характера с сохранением основных признаков, присущих более низким степеням ишемии. Течение ишемии может быть стабильным, прогрессирующим и регрессирующим (табл. 4) [42].

Таблица 4. Клинические проявления острой ишемии.

Степень ишемии	**Клиническая характеристика**
1	Появление онемения, боли и (или) парестезий в покое, либо при малейшей

степени	физической нагрузке. При стабильном течении, непосредственно, в ближайший период времени не угрожает жизни конечности.
2 степени	Появление двигательных расстройств и объединяет ишемические повреждения, угрожающие жизнеспособности конечности, т.е. прогрессирование ишемии неминуемо ведет к гангрене конечности. Необходимо восстановление кровообращения в конечности, что приводит к регрессу ишемии и восстановлению ее функции.
2А	Парез конечности, активные и пассивные движения сохранены, мышечная сила ослаблена.
2Б	Паралич конечности. Активные движения отсутствуют, пассивные возможны, подвижность суставов сохранена.
2В	Присоединяется субфасциальный отек мышц
3 степени	Финальная стадия ишемических повреждений тканей конечностей и, прежде всего мышц, но еще не гангрена. Ишемия при этом носит необратимый характер. Развитие мышечных контрактур на разном уровне.
3А	Ограниченные, дистальные контрактуры
3В	Тотальная контрактура конечности делает реваскуляризацию смертельно опасной из-за риска тяжёлого постишемического синдрома. При ограниченных контрактурах голеностопного сустава и пальцев стопы возможны необратимые повреждения лишь мышц голени, поэтому восстановление магистрального кровотока оправдано. Это позволяет выполнить ампутацию на более низком уровне или провести некрэктомию, что значительно повышает шансы на выживание.

В рекомендациях ESVS 2020 года предложено использовать классификацию ишемии конечностей по Rutherford (табл. 5) [43, 44].

Таблица 5. Клинические категории острой ишемии конечностей по Rutherford.

Класс	**Категория**	**Сенсорные потери**	**Моторный дефицит**	**Прогноз**	**Доплеровские сигналы**	
					Артериальный	**Венозный**
I	Конечность жизнеспособна	Нет	Нет	Непосредственной угрозы нет	Слышимый	Слышимый
IIA	Не значительная угроза потери конечности	Отсутствуют или минимальны (пальцы ног)	Нет	Можно спасти, если быстро провести реваскуляризацию	Неслышимый*	Слышимый
IIB	Значительная угроза потери конечности	Выше, чем пальцы ног	Легкий/ умеренный	Можно спасти, если быстро провести реваскуляризацию	Неслышимый	Слышимый
III	Конечность Нежизнеспособна	Глубокие потери	Глубокий паралич (окоченение*)	Высокая ампутация	Неслышимый	Неслышимый

Это идентичная копия таблицы в публикации 1997 года Rutherford et al., за исключением звездочек (*)*. В оригинальной версии 1997 года было указано, что артериальные доплеровские звуки никогда не обнаруживаются на стадии IIA, и что окоченение всегда наблюдается на стадии III. По мнению авторов ESVS гайдлайна могут быть исключения из этих правил.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ОИК вариабельна и зависит от множества факторов: причины артериальной непроходимости, фоновой патологии, уровня окклюзии, степени ишемии, характера течения ишемии [22, 26].

Типичная клиническая картина острой ишемии конечностей характеризуется «правилом 6 П»: боль (pain), отсутствие пульса (pulse lesness), бледность (pallor), похолодание (poikilothermia), парестезия (paresthesia) и паралич (paralysis) [45–49].

Признаки тяжелой ишемии:

- Субфасциальный отек – очень плотный отек, обычно распространяющийся от стопы до коленного сустава или от кисти до локтевого сустава (конечность в критическом состоянии);
- Мышечная и суставная контрактура - неспособность пациента двигать пальцами ног и выполнить подошвенное сгибание стопы, а также невозможность пассивных движений в суставах (конечность нежизнеспособна).

Типичная клиническая картина ОИК характеризуется бурно прогрессирующей ишемией, значительно реже врач сталкивается со стабильным течением ишемии и крайне редко с ее регрессом или латентным течением.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется провести подробный опрос пациента с подозрением на ОИК и/или его родителей/законных представителей для уточнения жалоб, анамнеза, наличия факторов риска [50–52].

УДД 5; УУР С

***Комментарий**: Классически выделяют так называемые «six P», которые являются основными клиническими критериями установления диагноза [53]:*

1. *Pain — боль (Внезапно возникшая, сильная, дистальная, часто не связана с нагрузкой. Может распространяться проксимально по конечности).*
2. *Pallor — бледность. (Конечность становится бледной, мраморной или цианотичной).*
3. *Pulselessness — отсутствие пульса. (Отсутствие пульса дистальнее уровня*

окклюзии).

4. *Paresthesia — парестезии. (Чувство онемения, покалывания. Признак вовлечения нервных структур).*
5. *Paralysis — парез или паралич. (Признак критической ишемии и угрожающего некроза).*
6. *Poikilothermia — холодная конечность. (Отмечается снижение температуры поражённой конечности).*

Основными жалобами при ОИК являются:

- *Боль в пораженной конечности – в большинстве случаев первый признак ОАН. Особенно ярко выражен болевой синдром при эмболиях.*
- *Чувство онемения, похолодания, парестезии – патогномоничные симптомы ОАН.*

При сборе анамнеза важно обратить внимание на наличие типичных для ОИК факторов риска и сопутствующих заболеваний, выполнявшиеся ранее артериальные реконструкции, онкологические заболевания, сопутствующую медикаментозную терапию, в особенности антиагрегантами, кроме гепарина, и антитромботическими средствами.

В остальных аспектах опрос пациента с острой ишемией конечностей проводится по общим принципам клинической медицины.

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование при подозрении на ОИК должно включать оценку всех периферических артерий и исключение ишемии внутренних органов. Важно дифференцировать ОИК от состояний с похожими проявлениями (неврологические нарушения, тромбоз глубоких вен). Осмотр сердца проводят с учётом вероятного эмболического происхождения, без задержки лечения.

- Рекомендуется проводить общий осмотр и физикальное обследование с целью выявления клинических признаков заболеваний и состояний, повышающих риск развития острой ишемии конечности, а также возможных признаков эмбологенной окклюзии других ветвей аорты, в соответствии с общими принципами клинической медицины у каждого пациента с подозрением на ОИК [50–52, 56–58].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *В литературе отсутствуют качественные научные данные, касающиеся методологии общего клинического осмотра пациентов с ОИК. В связи с этим рекомендуется проводить осмотр и обследование в соответствии с общими принципами*

клинической медицины, обращая внимание на наличие клинических признаков заболеваний и состояний, повышающих риск развития ОИК (аритмии, острый инфаркт, реконструктивные вмешательства на артериях конечности в анамнезе), а также на возможные признаки эмбологенной окклюзии других ветвей аорты (брахиоцефальных, висцеральных) (Приложение Г1).

- Рекомендуется проводить оценку местного статуса конечности с целью выявления признаков нарушения кровообращения, включая её осмотр и пальпацию [50].
  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Оценка местного статуса должна включать в себя осмотр и пальпацию конечности. При осмотре оценивают цвет кожных покровов, наличие признаков пареза/паралича, наличие трофических изменений, характер боли (Приложение Г2-3). При пальпации определяют температуру конечности, пульсацию артерий, оценивают признаки субфасциального отека, болезненности мышц, наличия контрактуры в суставах конечности.*

- Рекомендуется проводить экстренную оценку клинической картины с целью определения жизнеспособности тканей и составления плана дальнейшего обследования у пациентов с признаками острой ишемии конечности врачом-хирургом, обладающим необходимыми знаниями и навыками для выбора и выполнения всех доступных методов реперфузии [26, 50].
  УДД 5; УУР С

Выявление пульсации периферических артерий становится более эффективным с определением ЛПИ с использованием звукового индикатора скорости кровотока допплеровского аппарата [41]. ЛПИ при ОИК также является прогностическим признаком исхода и индекс <0,7 является критическим. Потеря чувствительной и двигательной функции является симптомом угрозы потери конечности и требует немедленного проведения реваскуляризации.

Все особенности клинических проявлений отражены в классификации ОИК И.И. Затевахина и соавт. (2002) (табл. № 6)

Таблица №6. Классификация ОИК (Затевахин И.И. с соавт. 2002).[23]

Острая ишемия	**Степень ишемии**		**Классифицирующие клинические признаки**	**УЗДГ (уровень лодыжки)**	
				Артерия	**Вена**
Не угрожающая	1		Онемение, парестезии, боль	+	+
Угрожающая	2	А	Парез	+	+
		Б	Паралич	-	+

		B	Субфасциальный отек	-	+

2.3 <u>Лабораторные диагностические исследования</u>

- Рекомендуется проводить формирование плана лабораторной диагностики с целью комплексной оценки общего состояния взрослого пациента и учёта индивидуальных особенностей при острой ишемии конечности в соответствии с общими принципами клинической медицины [58].

  УДД. 4; УУР С

Комментарий: *Обеспечение комплексной оценки общего состояния пациента, выявление факторов риска, метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний, а также подготовка к возможному экстренному хирургическому или эндоваскулярному вмешательству для снижения риска осложнений и улучшения прогноза. Обязательный объем лабораторной диагностики пациентов с ОИК включает общий (клинический) анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) и оценкой гематокрита. Одновременно выполняется общий (клинический) анализ мочи, а также при необходимости – исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Коагулограмма: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови и определение концентрации Д-димера в крови. По показаниям проводится определение активности антитромбина III в крови.*

Анализ крови биохимический общетерапевтический должен охватывать показатели функции почек (исследование уровня креатинина, мочевины в крови), исследование уровня глюкозы в крови, электролитный состав крови (исследование уровня натрия, калия, хлоридов в крови), печёночные ферменты (определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ)), исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня молочной кислоты в крови, а также неспецифические маркеры тканевой ишемии и цитолиза – определение активности лактатдегидрогеназы в крови (ЛДГ) и определение активности креатинкиназы в крови (КФК). При подозрении на сопутствующий острый коронарный синдром или вовлечение миокарда в ишемический процесс необходимо исследование уровня тропонинов I, T в крови.

Всем пациентам проводится определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор), а также скрининг на инфекции: определение HBs-Ag, качественный тест (HBs-антиген, поверхностный антиген вируса гепатита В), Anti-HCV-total (антитела к антигенам вируса гепатита С), Антитела к ВИЧ 1 и 2 и антиген ВИЧ 1 и 2 (HIV Ag/Ab Combo). При наличии эпидемиологических показаний или в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими правилами проводится скрининг на COVID-19: определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки методом ПЦР, определение антител IgM (качественно, к S-белку) и IgG (количественно, к S-белку).

Дополнительно, по клинической необходимости, может быть проведено исследование кислотно-основного состояния и газов крови, особенно при выраженной ишемии или признаках метаболического ацидоза, с определением pH, pCO_2, pO_2, HCO_3^-, базисного избытка и лактата. В случаях тромбозов у пациентов молодого возраста или при повторных эпизодах в анамнезе целесообразно выполнить исследование на антифосфолипидный синдром, включая определение содержания антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам и антител к β_2-гликопротеину I в крови. Это позволяет выявить наличие антифосфолипидного синдрома, который является одной из причин тромботических осложнений, и скорректировать дальнейшую тактику лечения и профилактики. При подозрении на гемолиз дополнительно проводится исследование уровня гаптоглобина крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови и определение активности лактатдегидрогеназы в крови (ЛДГ).

Первичный лабораторный комплекс должен быть выполнен в течение первого часа после поступления пациента. Повторные исследования назначаются динамически – перед началом тромболитической терапии, оперативным вмешательством, а также при ухудшении состояния пациента или развитии осложнений.

- У взрослых пациентов с подозрением на ОИК рекомендуется определение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня миоглобина в крови, обнаружение миоглобина в моче для подтверждения диагноза. [58–60]
  УДД 5; УУР С

Комментарий: *В литературе отсутствуют сравнительные исследования, касающиеся алгоритма лабораторной диагностики ОИК. Характерными лабораторными признаками острой ишемии конечности 2-3 стадии являются повышение плазменного уровня креатинфосфокиназы (КФК), миоглобина (МБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [59, 60]. По данным Currie с соавт., повышенная концентрация КФК была наиболее сильным*

предиктором ранней высокой ампутации конечности [59]. Также могут присутствовать лабораторные признаки миоглобинурии, острой почечной недостаточности [60].

Несколько клинических исследований подтвердили значимость маркеров ОИК и реперфузионного синдрома [60]. Хорошо известными маркерами повреждения скелетной мускулатуры в результате ишемии и рабдомиолиза являются миоглобин и креатинкиназа (КК). КК широко используется в качестве маркера реперфузионного синдрома и может помочь в процессе принятия решения при ОИК путем оценивания риска большой ампутации или сохранения конечности [59].

- Для взрослых пациентов с признаками острой ишемии конечности рекомендуется использовать показатели миоглобина и креатинкиназы при госпитализации для принятия решения о возможности проведения реваскуляризации или первичной ампутации [58–60].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *в литературе нет данных, связывающих уровень лактата с тяжестью ОИК. Европейские рекомендации, посвященные мезентериальной ишемии (ESVS 2017) не рекомендуют использовать сывороточный лактат для диагностики острой мезентериальной ишемии, поскольку он является поздним признаком генерализированной гипоперфузии и часто находится в пределах границ нормы в раннюю острую фазу [61].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Для пациентов с признаками острой ишемии конечности рекомендована диагностическая визуализация для определения плана лечения при условии, что ее проведение не откладывает время начала лечения или необходимость ампутации не является очевидной [62].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *в условиях подозрения на ОИК время, затраченное на визуализацию, должно быть строго ограничено, чтобы не задерживать экстренную реваскуляризацию. Диагностический этап не должен превышать двух часов с момента поступления пациента, особенно при ишемии IIa–IIb степени по классификации Rutherford.*

Большинство данных о точности неинвазивной визуализации основано на исследованиях у пациентов с хронической ишемией. Проблемой остаётся визуализация дистального русла ввиду недостаточного развития коллатералей при ОИК.

2.4.1. Ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA)

В контексте диагностической точности цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) до сих пор считается золотым стандартом обследования при ОИК [62]. Это исследование должно быть выполнено в течение 20 минут с момента поступления в стационар. ЦСА может установить этиологию и предоставляет преимущество беспрепятственного лечения; в современной практике возможность ее проведения следует рассматривать в сочетании с эндоваскулярным хирургическим вмешательством. Типичным признаком эмболической окклюзии при этом является наличие подковообразной формы участка окклюзии или признака «мениска» в сочетании с нормальным видом других сосудов. Для тромботической окклюзии характерно выявление атеросклеротических поражений в других участках сосудистого русла, с развитой сетью коллатералей. Артериальный доступ при ЦСА следует выбирать таким образом, чтобы оценить как приток, так и отток. ЦСА у детей при ОИК допустима и оправдана, если она проводится в условиях профильного сосудистого/детского стационара, с соблюдением мер безопасности, с минимальной лучевой нагрузкой и контролем за контрастной нагрузкой.

2.4.2 Ультразвуковые обследования при острой ишемии конечности

УЗ-диагностика при ишемии конечностей должна проводиться, как можно быстрее, после поступления пациента.

Она включает:

1. **УЗ-допплерографию (УЗДГ)** с оценкой формы кровотока, сегментарного давления и индексов регионарного систолического давления, включая лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).
2. **Дуплексное сканирование**, позволяющее определить структурные изменения артерий, степень и протяжённость поражения, состояние притока и оттока, а также коллатеральное кровообращение.

ЛПИ — это отношение систолического давления в артерии на уровне лодыжки к давлению в плечевой артерии. По данным F. Fowkes с соавт. (2013) чувствительность ЛПИ 80%, специфичность 95% [63].

Оценка поражения должна производиться только при комплексном анализе показателей - формы допплерограммы и ИРСД, с обязательным учетом особенностей центральной гемодинамики [64–66].

2.4.3 Компьютерно-томографическая ангиография сосудов

- Рекомендуется проводить КТА у пациентов с признаками острой ишемии конечности с целью приоритетной анатомической визуализации, при этом исследование следует

выполнить в течение 90 минут с момента поступления в стационар или установления диагноз [70–72].

УДД 1; УУР В

Комментарий: *несмотря на установленную связь между применением V08A — йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и острой почечной недостаточностью (ОПН), риск их использования становится относительным при жизнеугрожающих состояниях. Согласно рекомендациям Европейского общества радиологии мочеполового тракта, порог безопасного введения контрастного средства снижен до скорости клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м² [67,68].*

Зона сканирования обычно охватывает от черепа до почечных артерий и стоп, средняя протяженность — 120 см. При недостаточной визуализации дистальных сосудов (например, при бедренно-подколенной аневризме или медленном кровотоке) требуется повторное исследование [69]. Преимущество КТА заключается в одновременной оценке грудной и брюшной аорты, мезентериальных сосудов и выявлении внесосудистых находок [52].

2.4.4 Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с контрастированием

- Рекомендуется проводить дуплексное ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную ангиографию с контрастированием сосудов верхних и нижних конечностей у пациентов с признаками острой ишемии конечности с целью альтернативной анатомической визуализации перед началом лечения при наличии технической возможности и доступности методов [70].

УДД 1; УУР В

Комментарий: *контрастная МР-ангиография визуализирует артерии и вены, аналогично традиционной ангиографии, однако требует точного выбора момента сканирования из-за динамики контрастирования. Метод имеет ограниченную доступность, длительное время выполнения и применяется при ОИК редко. Возможны артефакты венозного возврата, частично устраняемые при четырёхмерной визуализации. У пациентов с хроническими заболеваниями периферических артерий чувствительность МР-ангиографии для выявления стеноза >50% составляет 93%, специфичность — 94%. [70].*

2.4.5 Резюме по методам визуализации

Согласно современным данным, ЦСА, КТА, дуплексное УЗИ и МР-ангиография могут использоваться для диагностики ОИК с учётом опыта конкретного учреждения, доступности методов и организационных условий (табл. 7).

Таблица 7. Краткая информация о методах визуализации при острой ишемии конечности [6].

Метод визуализации	Доступность	Точность	Инвазивность	Терапевтический потенциал	Оценка состояния всей сосудистой сети и прилежащих структур
Дуплексное сканирование артерий верхних/нижних конечностей	±	++	–	–	+
Компьютерно-томографическая ангиография	++	+++	–	–	+++
Магнитно-резонансная ангиография	+	++	–	–	++
Ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA)	++	+++	+	+	+

⁎ Доступность в значительной степени зависит от местных условий.

- Рекомендуется рассмотреть возможность использования одного или нескольких методов сосудистой визуализации - дуплексное сканирование артерий верхних/нижних конечностей, КТА, магнитно-резонансная ангиография, ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA) – с целью подтверждения диагноза ОИК и определения тактики лечения. Один из методов визуализации сосудов, при отсутствии однозначных показаний к проведению первичной высокой ампутации конечности, должен быть выполнен в течение 90 минут после установленного диагноза /подозрения на ОИК/поступления в стационар [50, 65].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *В литературе отсутствуют качественные сравнительные исследования, касающиеся алгоритма инструментальной диагностики ОИК. Существующие методы визуализации при заболеваниях артерий нижних конечностей* - дуплексное сканирование артерий верхних/нижних конечностей, КТА, магнитно-резонансная ангиография, ангиография артерий или цифровая субтракционная ангиография (DSA) - *обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и применяются у пациентов с ОИК [5, 12, 16–18, 76, 83–90]. Воздержаться от визуализации сосудов допустимо в ситуациях, когда у пациента имеются однозначные показания к проведению первичной высокой ампутации конечности [52, 64].*

2.5 Диагностика постишемического синдрома и реперфузионных повреждений

- Для пациентов, перенесших реваскуляризацию по поводу острой ишемии нижней конечности, рекомендовано проведение клинического обследования для диагностики постишемического компартмент-синдрома [87, 89] .

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Диагностика ПС в основном опирается на клинические симптомы, однако их чувствительность недостаточна, что может задерживать постановку диагноза [82]. Нарушение чувствительности обычно возникает рано, однако двигательные нарушения впоследствии полностью устраняются лишь у 13% пациентов [83]. Повышение давления в фасциальном футляре выше 20-30 мм рт. ст. имеет высокую чувствительность и специфичность (94%-98%) для ПС, но некоторые авторы верят, что абсолютное значение должно быть связано со средним артериальным давлением в этот момент [90, 91]. Давление в фасциальном футляре редко измеряется рутинно [91, 92]; действительно, рутинное измерение после реперфузии даже может привести к избыточному лечению [92].*

- Измерение давления внутри фасциального футляра рекомендуется проводить взрослым для диагностики постишемического синдрома, когда клиническая диагностика затруднительна *[91, 92]*.

  УДД 5 УУР С

Комментарий: *Несколько авторов попытались идентифицировать факторы риска развития ПС, включая длительность ишемии >6 часов, молодой возраст, ОИК в анамнезе и гипотензию [93]. Другие обнаружили, что повышение сывороточной КК. Другие обнаружили, что повышение сывороточной КК, недостаточный интраоперационный ретроградный кровоток и положительный баланс жидкости были связаны с ПС после лечения ОИК [94]. Однако, на основании многолетнего опыта ведущих клиник страны только тяжесть острой ишемии IIB ст. (по классификации И.И. Затевахина с соавт.) служит показанием к фасциотомии при выполнении реваскуляризации.*

По рекомендациям ESVS 2020 года, фасциотомия должна быть выполнена в течении двух часов после развития ПС.

2.6 Диагностика острой ишемии верхней конечности

- Рекомендуется проводить экстренное обследование в стационарных условиях с целью подтверждения диагноза и определения тактики лечения у пациентов с симптомами острой ишемии верхней конечности и признаками сохранённой жизнеспособности конечности [96, 97].

УУР 4; УДД С

- Рекомендуется проводить клиническое обследование с целью первичной оценки состояния пациента перед выполнением инструментальных методов диагностики у пациентов с острой ишемией верхней конечности [96, 97].

УУР 4; УДД С

Комментарий: *Клиническое обследование при ОИВК включает оценку жалоб, анамнеза и результаты осмотра. Пациенты чаще женского пола и старшего возраста по сравнению с больными ишемией нижних конечностей [97]. Основные симптомы: боль, парестезии, паралич. Объективно выявляются снижение или отсутствие пульса (на плечевой, лучевой, локтевой артериях), изменение окраски кожи и снижение её температуры. Дополнительно проводят измерение АД на обеих руках и аускультацию подключичных артерий.*

При отсутствии двигательных и чувствительных нарушений, мышечной болезненности и сохранении артериальных сигналов по данным Допплера (IIа класс по Резерфорду) возможно консервативное лечение с применением антикоагулянтов. Однако даже при сохранённой жизнеспособности конечности возможны динамические нарушения кровообращения, вызывающие боль при движениях и сниженное качество жизни [98].

- Рекомендуется определять уровень окклюзии с целью уточнения анатомической локализации поражения методом пальпации пульса, с последующим подтверждением с использованием дуплексного сканирования артерий верхних конечностей или компьютерно-томографической ангиографии [97, 98].

УУР 4; УДД С

Комментарий: *Визуализация артерий при острой ишемии верхней конечности не всегда необходима. Её можно избежать при типичной эмболии сердечного происхождения (ФП, кратковременные симптомы, пульс сохранён). При подозрении на нетипичную ишемию (компрессионный синдром, шейное ребро, тромбоз после лучевой терапии, аневризма, расслоение аорты) визуализация обязательна. При проходимой артерии рекомендуется дуплекс-УЗИ или ЦСА для подтверждения компрессионного синдрома [99].*

- Дуплексное ультразвуковое исследование рекомендуется с целью эффективного метода оценки характера, локализации, протяженности и степени поражения в каждом сегменте артериального русла конечности [99].

УУР 5; УДД С

Комментарий: *Измерение запястно-плечевого индекса (ЗПИ) -равен отношению систолического давления на артериях предплечья к системному систолическому давлению на плечевой артерии контралатеральной конечности [99] .*

- КТ ангиография одной анатомической области рекомендуется взрослым в качестве метода диагностики для установления локализации поражения артериӣ при ОИК [99].
  УУР 5; УДД С

Комментарий: *КТ-ангиография позволяет выявить стенозы с помощью внутривенного контрастирования. Изображение формируется из серии поперечных срезов и может быть визуализировано в трёх плоскостях. Современная мультидетекторная КТ-ангиография обладает преимуществами перед рентгенконтрастной ангиографией: 3D-реконструкции обеспечивают многоплоскостную оценку сосудов [108, 109].*

- Рекомендуется проводить КТ-ангиографию одной анатомической области с целью анатомической визуализации в случаях, когда магнитно-резонансная ангиография противопоказана [100] .
  УУР 5; УДД С

Комментарий: *Как и при дуплексном сканировании МРА позволяет определить локализацию и степень стенозирования артериӣ, а визуализация артериӣ схожа со стандартной ангиографией. Оценка точности МРА зависит от используемых технологий, которые в настоящее время позволяют проводить двухмерную, 3D визуализацию, контрастное усиление гадопентетовой кислотой**, субтракцию, синхронизацию с сердечным ритмом.*

- Цифровая субтракционная ангиография (DSA) рекомендуется взрослым в качестве метода, обеспечивающего исследователя детальноӣ информациеӣ об анатомии артерии, и планировании реваскуляризации [100] .
  УУР 5; УДД С

Комментарий: *Ангиография артерий — доступный и широко используемый метод, результаты которого легко интерпретируют специалисты. Прогресс рентгеноборудования (цифровая субтракционная ангиография, уменьшение диаметра катетеров, селективная катетеризация) улучшил качество визуализации и безопасность процедуры. Субтракционная ангиография обеспечивает более чёткое изображение сосудов по сравнению с традиционной.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Алгоритм принятия решения при острой ишемии конечности

Первая помощь

- Для пациентов с ОИК, ожидающих реваскуляризации, рекомендовано применение гепарина натрия** в соответствующих состоянию дозировках [102–104].
  УДД 4; УУР С

Комментарий: *Первая помощь при ОИК включает адекватное обезболивание и немедленное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия** (НФГ): болюс 5 000 МЕ или 70–100 МЕ/кг с последующей инфузией под контролем АЧТВ. Целевые значения — 1,5–2,5 нормы; контроль проводится через 6 часов после начала или изменения дозы, затем ежедневно.*

Дозировка у детей: болюс 75–100 МЕ/кг за 10 мин, затем капельно: 25–30 МЕ/кг/ч у детей до года, 18–20 МЕ/кг/ч старше года (целевой уровень АЧТВ 60–85 с).

Антитромботическая терапия снижает риск повторной эмболии, распространения тромбоза и оказывает противовоспалительный эффект [91, 92]. Однако рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность НФГ при ОИК, отсутствуют [106,107,108].

При подозрении на тромбоцитопению, в том числе вызванную гепарином, требуется замещающая терапия [109]. Дополнительно применяются инфузионная терапия и оксигенотерапия [110].

Дополнительно применяются инфузионная терапия и оксигенотерапия [111]. Введение НФГ должно проводиться сразу после установления диагноза, в приёмном отделении. Пациенты с тромбоцитопенией подлежат консультации гематолога.

В ряде случаев показано паллиативное лечение [104].

- Для пациентов с ОИК, ожидающих реваскуляризацию, рекомендовано проведение дополнительной оксигенотерапии [89, 111].
  УДД 5; УУР С

- Для пациентов с ОИК, ожидающих реваскуляризацию, рекомендовано применение надлежащего обезболивания и инфузионной терапии [89, 106, 107].
  УДД 5; УУР С

- Рекомендуется проводить экстренную реваскуляризацию с целью восстановления кровотока и предотвращения необратимых изменений у пациентов с отсутствием кровотока и наличием неврологического дефицита, включая потерю двигательной функции [43].

  УУР 5; УДД С

3.2 Фармакотерапия

3.2.1 Общие положения

Медикаментозное лечение при острой ишемии как монотерапия малоэффективно, доказанных препаратов для её устранения нет. Однако фармакотерапия важна в пред- и послеоперационном периодах, а также как альтернатива операции при противопоказаниях и низкой степени ишемии.

Цели консервативного лечения:

- профилактика прогрессирования тромбоза,
- лизис тромба,
- улучшение кровотока в ишемизированных тканях,
- поддержание функций жизненно важных органов.

Антитромботическая терапия основана на коррекции нарушений во всех звеньях гемостаза: коагуляции, фибринолизе и агрегации тромбоцитов.

3.2.2 Препараты для медикаментозной терапии

Применение гепарина натрия** и его производных, описано в разделе рекомендаций **«3.1 Первая помощь».**

Для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений и предотвращения прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов с острой ишемией конечностей, развившейся в результате артериального тромбоза, следует применять антитромботические средства и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [114, 124].

Метаанализ, выполненный исследовательской группой по изучению антитромботических средств, показал, что у пациентов с симптоматическим ЗПА, получавших антитромбоцитарную терапию, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта или сосудистой смерти) снижался на 22% [112].

- Антиагрегантная терапия рекомендуется взрослым для снижения риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или смерти [112, 113].

  УДД 1; УУР В

Комментарий: После инфраингвинальных реконструкций антитромботическая терапия снижает риск тромбоза шунтов на 58% [115]. Современные рекомендации отводят монотерапии антитромботическими средствами ключевую роль в профилактике системных тромботических осложнений [105,116–119].

- В качестве безопасной и эффективной антиагрегантной терапии взрослым, с целью снижения риска ИМ, инсульта или смерти, рекомендуется прием антитромботических средств [106, 117–120].

  УДД С; УУР 5

Комментарий: *Сравнивалась эффективность различных доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). Снижение риска сосудистых событий составило 32% при дозе 75–150 мг/сут, 26% — при 160–325 мг/сут и 19% — при 500–1500 мг/сут; лишь 13% — при дозе < 75 мг/сут. Высокие дозы АСК повышали риск желудочно-кишечных осложнений и кровотечений.*

*Сохраняющаяся частота атеротромботических событий у пациентов с ЗПА стимулировала поиск более эффективной терапии. Одним из направлений стала замена или усиление монотерапии АСК** другими антитромботическими средствами [120], Клопидогрел** снижал риск комбинированного исхода (СС-смерть, ИМ, ИИ) на 8,7% (p = 0,043), но не превосходил АСК** по смертности (p = 0,71), СС-смерти (p = 0,29) и частоте ампутаций (52 против 47 случаев). Несмотря на это, CAPRIE показало, что клопидогрел** может применяться как альтернатива АСК** у пациентов с непереносимостью последней.*

- С целью снижения риска системных ишемических осложнений (острый инфаркт, острый инсульт, сердечно-сосудистая смерть), а также предотвращения тромбоза артериальных трансплантатов и рестенозов реконструированных артерий взрослым пациентам с заболеваниями периферических артерий рекомендуются использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [121–123].

  УДД 1; УУР В

Комментарий: *В литературе не приводится данных, демонстрирующих эффективность гепарина натрия**, НМГ (группа гепарина) или АК терапии в предотвращении рецидива артериальных тромботических событий. В сравнительном исследовании по эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов после бедренно-подколенного шунтирования был сделан вывод, что АК была связана со значительным улучшением вторичной проходимости у пациентов с шунтами из синтетических материалов (Протез кровеносного сосуда синтетический***) (ОР 0,77) [124]; таким образом, методом*

выбора консервативной терапии после тромбэктомии (или тромболизиса) из окклюзированного эксплантата может быть длительная антикоагулянтная терапия.

- У взрослых пациентов, перенёсших реваскуляризацию по поводу острого тромбоза аортобедренных или бедренно-подколенных синтетических шунтов, рекомендована длительная, а при наличии высокого риска повторного тромбоза – пожизненная антикоагулянтная терапия. Минимальная продолжительность антикоагуляции составляет не менее 12 месяцев [88].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Так как основной причиной артериальной эмболии является фибрилляция предсердий (ФП) и внутрисердечный тромбоз, одной из ключевых задач послеоперационного ведения является профилактика рецидива эмболии и определение её источника. Обследование включает ЭКГ, суточное мониторирование, эхокардиографию и, при неустановленном источнике, КТА аорты [88].*

*Эффективность антикоагулянтной терапии (АК) при ФП подтверждена многочисленными исследованиями [126, 127]. В крупном сравнительном исследовании показано, что применение варфарина** после эмболэктомии снижает риск ранней потери конечности [127]. Согласно аудиту Британского общества сосудистых хирургов, рецидив ОИК встречался реже у пациентов, начавших терапию варфарином** с первых суток и продолжающих приём через год) [128].*

*Варфарин** долгое время был стандартом лечения, однако метаанализ 2013 г. показал, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не уступают ему по эффективности профилактики системных эмболий, включая инсульт, и реже вызывают внутричерепные кровоизлияния [129]. Последующий метаанализ (2016 г.) продемонстрировал, что у пациентов с ФП ПОАК дополнительно снижают риск развития ОИК по сравнению с варфарином** [114 - 119].*

*Как отмечалось в разделе «3.1. Первая помощь», раннее введение гепарина натрия** после хирургического лечения ОИК остаётся обоснованным, хотя данных о его долгосрочной эффективности при острой тромбоэмболической окклюзии в литературе нет [94, 120].*

- После проведения реваскуляризации у взрослых из-за острой ишемии конечности, вызванной эмболией, в результате фибрилляции предсердий или внутрисердечного тромба, рекомендованы прямые ингибиторы фактора Ха перед антагонистами витамина К [132].

  УДД 2; УУР В

***Комментарий**: COMPASS и VOYAGER подтвердили преимущества комбинированной терапии ривароксабаном** в низкой дозе и АСК** у пациентов с хроническим ЗПА, а ожидаемые эффекты сохраняются и при острой ишемии конечностей вследствие тромбоза [133].*

- С целью снижения риска системных ишемических осложнений (острый инфаркт, острый инсульт, сердечно-сосудистая смерть), а также предотвращения тромбоза артериальных трансплантатов и рестенозов реконструированных артерий взрослым пациентам с ОИК, развившейся в результате тромбоза, рекомендуется комбинированная терапия ривароксабаном** 2,5 мг 2 р/сут и АСК** 100 мг 1 р/сут минимальная продолжительность составляет 12 месяцев, при сохранении высокого сосудистого риска, наличии сопутствующих атеротромботических заболеваний рекомендована пожизненная терапия [134].

  УДД 2; УУР В

3.3 Открытая реваскуляризации

3.3.1 Цели хирургического лечения, показания к хирургическому лечению ОИК

Пациенты с ОИК подлежат лечению в специализированных отделениях сосудистой хирургии. При невозможности перевода тактика определяется выездной ангиохирургической бригадой [135]. Срочность вмешательства зависит от степени ишемии (классификация Затевахина И.И. и соавт., табл. 3, разд. 1.5).

Алгоритм: 1) установить диагноз; 2) определить характер окклюзии (эмболия, тромбоз, эмболия на фоне ХАН); 3) оценить степень ишемии.

- Пациентов, у которых диагностирована ОИК, рекомендовано экстренно переводить из не профильного стационара в сосудистый центр, который располагает полным спектром открытых и эндоваскулярных вмешательств [135–137].

  УДД 4; УУР С

***Комментарий:** оптимальным методом лечения острой окклюзии является быстрое и полное восстановление кровотока, что позволяет сохранить конечность и её функцию. При эмболии на интактных артериях методом выбора считается эмболэктомия катетером Фогарти под местной анестезией, допустимая даже у тяжёлых соматических пациентов.*

При окклюзии на фоне хронической артериальной недостаточности радикальным вариантом остаётся реконструктивная операция, объём которой определяется по данным визуализации. При невозможности выполнения полноценного вмешательства

используют паллиативные методы для сохранения конечности, даже с частичной утратой её функции.

Абсолютные противопоказания: *агональное состояние, тяжёлая декомпенсация при ишемии I степени.*

Относительные противопоказания: *острый ИМ, инсульт, неоперабельные опухоли и другие тяжёлые заболевания при лёгкой ишемии без прогрессирования. При тотальной ишемической контрактуре (IIIБ степень) реконструктивные операции противопоказаны из-за высокого риска реперфузионного синдрома; в таких случаях проводят экстренную первичную ампутацию.*

- У взрослых пациентов с выраженной ишемической контрактурой коленного или голеностопного сустава вследствие ОИК рекомендуется воздержаться от реваскуляризации и рассмотреть возможность выполнения ампутации конечности [138].

  УДД 2; УУР В

Комментарий: *По данным шведского национального регистра доля открытых вмешательств составила 59,9%, эндоваскулярных – 40,1% [54]. По данным американского регистра страховых компаний Medicare, доля открытых реваскуляризаций при ОИК в 2009 году составила 51,6% [136]. В ретроспективных когортных исследованиях эндоваскулярные вмешательства были статистически связаны с более низкой ранней летальностью и частотой высоких ампутаций, а также с более высокой первичной проходимостью по сравнению с открытыми реваскуляризациями [54, 153–155]. В то же время, мета-анализ рандомизированных исследований не выявил статистически достоверных различий между этими методиками по ранней летальности и частоте высоких ампутаций [138]. В отношении гибридных методик реваскуляризации при ОИК качественных сравнительных исследований в литературе найти не удается.*

- У пациентов с ОИК рекомендуется определять показания к хирургическому вмешательству (реваскуляризации или высокой ампутации) на основании степени и этиологии ОИК, индивидуальной оценки операционного риска, перспектив сохранения функциональной и опороспособной конечности, среднеотдаленной выживаемости и технической возможности выполнения вмешательства с учетом принципов информированного согласия [129, 132, 307].

  УДД 3; УУР В

- Артериальную реконструкцию у пациентов с ОИК рекомендуется выполнять в гибридной операционной или операционной с аппаратом рентгенодиагностическим цифровым с передвижной С-дугой и участием клинической команды, которая может осуществлять полный объем открытых или эндоваскулярных вмешательств [135].
  УДД 4; УУР С

Комментарий: *Выбор стратегии зависит от опыта и оснащённости персонала, длительности и тяжести ОИК, локализации и причины окклюзии, сопутствующих заболеваний и рисков лечения.*

Задержка начала терапии при переводе в специализированный стационар или недостаточный опыт хирургов в месте госпитализации создают дилемму. Всем таким пациентам необходим первичный осмотр сосудистого хирурга для решения вопроса о переводе или проведении операции на месте.

3.3.2 Методы открытой реваскуляризации

3.3.2.1 Тромбоэмболэктомия

- Для взрослых пациентов, которым требуется хирургическая тромбэмболэктомия при ОИК, рекомендуется проведение как регионарной, так и местной анестезии, но обязательно в присутствии врача-анестезиолога-реаниматолога [149].
  УДД 4; УУР С

- Для взрослых пациентов, которым требуется хирургическая тромбэмболэктомия при ОИК, рекомендуется проведение эмболэктомии катетерами с металлическими направителями под рентгенологическим контролем [146, 147, 152].
  УДД 4; УУР С

Комментарий: *Операционное поле при тромбэмболэктомии охватывает всю конечность. Прямая и непрямая эмболэктомия стандартизированы благодаря катетерам Фогарти [143]. Баллонная эмболэктомия остаётся стандартом при эмболии неизменённых артерий, чаще выполняется через бедренный доступ [144]. При окклюзии подколенной артерии необходим тибиомедиальный доступ [147]. Для верхней конечности используют доступ через локтевую ямку. Поперечная артериотомия предпочтительнее, продольная требует венозной пластики [148].*

Эмболэктомия, как правило, выполняется под местной анестезией, так же применяется спинальная или эпидуральная анестезия. Врач-анестезиолог-реаниматолог всегда должен присутствовать в операционной для введения анальгетиков, снотворных и седативных

средств для коррекции любых нарушений сердечного ритма или сердечных нарушений при реперфузии [151].

3.3.2.2 Другие методы открытой реваскуляризации

Операции при острых артериальных тромбозах отличаются необходимостью сочетать тромбэктомию с артериальной реконструкцией. Основной принцип — «достаточная эффективность при минимальном вмешательстве», учитывая ограниченное время для подготовки. От выбора объёма операции зависит сохранение конечности и жизни.

- Рекомендуется проводить взрослым пациентам ультразвуковое сканирование с целью оценки качества и диаметра подкожных вен перед шунтирующим вмешательством, с последующей маркировкой хода вены на поверхности кожи [155, 156].
  УДД 4; УУР С

Комментарий: *нет рандомизированных клинических исследований, сравнивающих аутовены и протез кровеносного сосуда синтетический*** во время экстренных вмешательств, но два ретроспективных исследования сообщили о большей проходимости при использовании аутовены [146, 147]. Предпочтительное использование протез кровеносного сосуда синтетический*** возможно у пациента с тяжелой ишемией и высоким операционным риском.*

- Взрослым пациентам, которым требуется проведение шунтирования на уровне ниже паховой складки из-за ОИК, рекомендуется использование аутовены [157, 158].
  УДД 4; УУР С

Комментарий: *При остром тромбозе аорты или подвздошных артерий выполняются различные виды шунтирующих операций. В зависимости от тяжести состояния пациента, объема окклюзионно-стенотического поражения это могут быть операции в ортотопной позиции – аортобедренное или подвздошно-бедренное шунтирование, либо экстраанатомическое шунтирование (перекрестное подвздошно-бедренное, бедренно-бедренное шунтирование или подмышечно-бедренное шунтирование).*

При остром тромбозе бедренно-подколенного сегмента возможные операции – бедренно-подколенное шунтирование в проксимальную или дистальную порцию подколенной артерии, бедренно-тибиальное шунтирование, различные виды профундопластики (пластика глубокой бедренной артерии). В качестве шунтирующего материала предпочтительно использовать аутовену, однако, при отсутствии аутовены возможно

*использовать протез кровеносного сосуда синтетический*** через аутовенозную манжету.*

3.3.2.3 Лечение острой ишемии конечности, вызванной аневризмой подколенной артерии

- Для взрослых пациентов с острой ишемией конечности, возникшей вторично в результате тромбоза аневризмы подколенной артерии, рекомендуется использовать подкожную вену в качестве шунта [159–161].

УДД 2; УУР В

Комментарий: *Аневризма подколенной артерии (АПА) может вызывать острую ишемию конечности (ОИК) вследствие тромбоза или дистальной эмболии, затрагивающей до трёх артерий голени. Тромбоз подколенной артерии чаще приводит к тяжёлой ишемии из-за быстрой окклюзии дистальных сосудов. В исследовании 55 пациентов с ОИК, вызванной АПА, было трудно разграничить ишемию II и III степеней [157], а согласно систематическому обзору, риск ампутации составляет 14,1% [158].*

АПА нередко диагностируется клинически (пальпируемая пульсирующая масса), при этом в 50% случаев она двусторонняя. Для подтверждения диагноза используют дуплексное сканирование или СКТ-ангиографию. Проходимость берцовых артерий имеет ключевое значение для выбора метода лечения, так как определяет успех шунтирования.

*Шунтирование аутовеной остаётся стандартом и превосходит синтетические варианты по проходимости через год [159], хотя эндоваскулярное стентирование с применением стент-графта эндоваскулярного для периферических артерий*** стало полноценной альтернативой.*

Подколенную артерию обнажают через медиальный или задний доступ. По данным метаанализа семи исследований, задний доступ показал лучшие результаты по первичной и вторичной проходимости, исключению аневризмы из кровотока и снижению необходимости повторных вмешательств [161], однако чаще применялся при коротких поражениях. Экстраполировать эти данные на пациентов с острой ишемией нельзя.

3.3.2.4 Дополнительная визуализация после хирургического вмешательства или эмболэктомии

- Взрослым, перенесшим открытое и эндоваскулярное хирургическое вмешательство по поводу ОИК, рекомендовано проведение контрольной интраоперационной ангиографии [135].

УДД 4; УУР С

Комментарий: *Существует единое мнение о необходимости проведения контрольной ангиографии для объективной оценки эффективности тромбэмболэктомии, поскольку остаточные тромбы встречаются достаточно часто и дополнительная визуализация снижает необходимость проведения повторного вмешательства и потери конечности [136, 148].*

При невозможности технического выполнения интраоперационной ангиографии, показано выполнение ультразвукового дуплексного ангиосканирования, КТ-ангиографии в ближайшие часы после операции.

3.4 Гибридное лечение

- После открытой реваскуляризации при ОИК у взрослых следует рассмотреть возможность проведения одновременного эндоваскулярного вмешательства, устраняющего стенотическое поражение проксимального и дистального артериального русла [165, 166, 170].

  УДД 2; УУР В

Комментарий: *несмотря на важную роль тромбэмболэктомии и шунтирования в лечении ОИК, у многих пациентов выявляется многоуровневое поражение артерий. Наиболее эффективной тактикой считается комбинированный подход, включающий открытые операции и эндоваскулярные вмешательства [141, 164, 165]. При неполной тромбэмболэктомии могут применяться внутриартериальный тромболизис, аспирация тромба или механическая тромбэктомия. При выявлении сопутствующего стеноза выполняются баллонная ангиопластика или стентирование. При необходимости эндоваскулярные процедуры дополняют открытой хирургией (тромбэндартерэктомия, фасциотомия).*

Оптимально выполнять такие вмешательства в гибридной операционной с участием команды, способной провести весь объём как открытой, так и эндоваскулярной помощи за одно вмешательство. Однако в некоторых случаях операции проводятся в стандартных операционных или ангиокабинетах из-за ограничений состояния пациента или оснащения учреждения.

Данные о преимуществах гибридного подхода при ОИК ограничены. В исследовании 1 480 пациентов эндоваскулярное лечение ассоциировалось с меньшей частотой ампутаций, но без различий по смертности и повторным вмешательствам за 30 дней [140]. В другом исследовании интраоперационная ангиография после эмболэктомии повышала частоту дополнительных вмешательств из-за остаточного стеноза, но снижала риск реокклюзии через 24 месяца [162].

3.5 Рентгенэндоваскулярные методы лечения

3.5.1 Тромболизис

3.5.1.1 Оценка перед проведением катетерного тромболизиса (Оценка перед проведением локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса (КТЛ))

- Проведение локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса не рекомендуется у пациентов с острым развитием клиники перемежающейся хромоты (степень I по Рутерфорду), при отсутствии угрозы потери конечности [179].
  УДД 5; УУР С

- Для лечения пациентов с острой ишемией конечности степени IIa по Рутерфорду рекомендуется локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис в качестве альтернативы открытому хирургическому вмешательству [183, 184].
  УДД 4; УУР С

- Для лечения у взрослых пациентов с острой ишемией конечности степени IIb по классификации Rutherford рекомендуется использование локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса при условии своевременного его начала – не позднее чем через 90 минут с момента поступления пациента и в пределах 6 часов от начала симптомов ишемии. Локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис может применяться как самостоятельный метод, так и в сочетании с эндоваскулярной аспирацией тромба или механической тромбэктомией [178].
  УДД 2; УУР С

Комментарий: *Внутриартериальный катетерный тромболизис (КТЛ) при ОИК демонстрирует эффективность, сопоставимую с открытой хирургией [161, 169, 170]. Первоначально его рекомендовали пациентам без угрозы потери конечности, однако исследования показали возможность применения и при ишемии IIb по Рутерфорду с результатами, аналогичными хирургическим вмешательствам [168–170]. При этом выживаемость без ампутации ниже у пациентов с ишемией IIb по сравнению с IIa, что характерно как для КТЛ, так и для хирургии [171–173]. При ишемии I класса КТЛ ассоциирован с ростом осложнений и смертности [174], долгосрочный эффект минимален [175]; таким пациентам показана консервативная терапия. Современные данные свидетельствуют о высокой частоте технического успеха КТЛ (80–90%) [137, 181]. Метод применяется при тромбозе нативных артерий, шунтов, стентов, эмболических окклюзиях и тромбоэмболиях в зоне подколенных аневризм [128, 174].*

Выживаемость без ампутации достигает 84% через 30 дней [25] и ~75% через год [173, 180]. Основные осложнения — кровотечения (13–30%) и редкие (0,4–2,3%) летальные внутричерепные кровоизлияния [128, 181]. Современные рекомендации выделяют абсолютные и относительные противопоказания к КТЛ [179]. Онкология и пожилой возраст более не считаются абсолютными ограничениями, что расширяет показания для терапии.

3.5.1.2 Доступ и техника проведения локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса

Осложнения в области сосудистого доступа являются наиболее распространенной проблемой во время выполнения КТЛ.

После чрескожной пункции общей бедренной артерии (ОБА) достаточно часто возникают паховые гематомы. Для предотвращения данного осложнения следует избегать сквозной пункции общей бедренной артерии.

- Рекомендуется проводить пункцию под ультразвуковым контролем с целью точного прокола передней стенки артерии и минимизации риска повреждения задней стенки [185, 186].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Анализ пяти РКИ показал, что пункция артерии под УЗ-контролем снижает частоту осложнений по сравнению с пункцией по анатомическим ориентирам [180]. Использование УЗИ уменьшало число попыток пункции (ОШ 0,24), риск прокола вены (ОШ 0,18) и кровотечений (ОШ 0,41). Сравнительных данных об эффективности антеградного и ретроградного доступа при тромболизисе нет. Антеградный доступ через ОБА упрощает реканализацию тромбозов дистальных артерий, а через артерии верхней конечности — прохождение через тромбированную бифуркацию аорты. Ретроградный контралатеральный доступ через ОБА наиболее распространён, обеспечивает стабильное положение катетера и снижает риск смещения и кровотечения[181]. Этот доступ также позволяет избежать необходимости сдавления ОБА ишемизированной нижней конечности при гемостазе, после удаления набора для чрескожного сосудистого доступа (интродьюсер) из места пункции.*

КТЛ желательно выполнять специальными инфузионными катетерами, однако их поставки в РФ ограничены; допустимо использование самодельных катетеров 5–6 F с отверстиями через 1–1,5 см.

- При выполнении эндоваскулярного вмешательства пациентам с острой ишемией конечностей рекомендуется проводить пункцию артерии доступа под ультразвуковым контролем [181].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Противопоказания к локальному эндоваскулярному трансартериальному тромболизису при острой ишемии конечностей:*

Абсолютные:

1. Подтвержденное нарушение мозгового кровообращения (включая транзиторную ишемическую атаку) в течение последних двух месяцев.

2. Усиленная кровоточивость тканей.

3. Недавнее желудочно-кишечное кровотечение (срок <10 дней).

4. Нейрохирургические операции (интракраниальные, спинальные) в течение последних трех месяцев.

5. Внутричерепная травма в течение последних трех месяцев.

Относительно большие:

1. Проведение сердечно-легочной реанимации в течение последних 10 дней.

2. Большая операция (кроме вмешательств на сосудах) или травма в течение последних 10 дней.

3. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД более 180 мм рт. ст. или диастолическое АД более 110 мм рт. ст.).

4. Пункция артерии с предполагаемым сложным гемостазом (например, при выраженном ожирении или тяжелом кальцинозе артерии)

5. Опухоль головного мозга

6. Недавняя офтальмологическая операция

Относительно малые:

1. Печеночная недостаточность, особенно сопровождаемая коагулопатией.

2. Бактериальный эндокардит.

3. Беременность.

4. Диабетическая геморрагическая ретинопатия.

3.5.1.3 Контроль за уровнем фибриногена в процессе локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса

- При выполнении локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса у взрослых пациентов с острой ишемией конечностей рутинное исследование уровня фибриногена в крови не рекомендуется [182].

УДД 3; УУР В

Комментарий: *уровень фибриногена уменьшается во время проведения тромболизиса, и его измерение может быть использовано для прогнозирования развития кровотечений или для изменения дозы введения антитромботических средств. Хотя существуют некоторые доказательства того, что очень низкие уровни фибриногена в плазме (<1,0 г/л или <1,5 г/л) влияют на частоту возникновения кровотечений при КТЛ, в систематическом обзоре пришли к выводу, что прогностическая ценность измерения уровня фибриногена в плазме крови не доказана, поэтому регулярный его мониторинг не рекомендуется [182].*

3.5.1.4 Гепаринизация в процессе локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса

Некоторые авторы рекомендуют использовать одновременное введение нефракционированного гепарина натрия** (НФГ) во время выполнения КТЛ. Тем не менее, в исследовании TOPAS было показано, что сочетанное внутривенное введение НФГ (гепарина натрия**) при КТЛ с превышением уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5-2 раза от исходного было связано с высоким риском развития серьезного кровотечения (ОР 2,19, 95% ДИ 1,13-4,24). В одном небольшом РКИ изучалось внутриартериальное введение НФГ (гепарина натрия**) при КТЛ в дозе 250 ЕД/час [183], однако никаких преимуществ отмечено не было.

- При выполнении локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса у взрослых пациентов с острой ишемией конечностей непрерывная системная гепаринизация не рекомендуется [171].

УДД 4; УУР С

3.5.1.5 Осложнения после локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса

Пациенты, получающие локальный эндоваскулярный тромболизис (КТЛ) при ОИК, подвержены риску осложнений, угрожающих конечности и жизни. Вмешательство должно выполняться опытным персоналом с обязательным мониторингом жизненных показателей и состояния конечности [184].

Основные осложнения:

– **Кровотечение** — наиболее частое и значимое; серьёзные кровотечения возникают у 8–10% пациентов [159, 201, 202], чаще в зоне доступа. Профилактика: фиксация интродьюсера, ограничение движений бедра. При незначительном кровотечении возможно продолжение КТЛ, при массивном — терапию прекращают [188].

– **Дистальная эмболизация** — возникает при прохождении проводника или в процессе инфузии фибринолитиков (B01AD), способна усугубить ишемию. Тактика: увеличение дозы фибринолитика либо переход к тромбэктомии/открытой операции [189].

– **Прогрессирующая ишемия** — развивается при неэффективности локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса. Необходим регулярный контроль, при отсутствии улучшения в течение 6–12 ч следует сменить стратегию лечения.

– **Компартмент-синдром** — возможное осложнение, требующее своевременной диагностики

- При выполнении локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса у взрослых пациентов с острой ишемией конечностей рекомендован контроль за жизненно важными показателями, возможными осложнениями в месте доступа, и за состоянием конечности [160].
  УДД 4; УУР С

- У взрослых пациентов с острой ишемией конечностей рекомендуется прекратить проведение локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса, если во время лечения возникло сильное кровотечение [189].
  УДД 4; УУР С

- Если в ходе локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса у взрослых пациентов с острой ишемией конечностей наблюдается небольшое кровотечение, следует рассмотреть возможность продолжения лечения после оценки возможных рисков и пользы от прекращения или продолжения тромболизиса [188].
  УДД 4; УУР С

3.5.1.6 Клиническая значимость тромболитической терапии при острой ишемии конечности

В Рочестерском исследовании [190] вне зависимости от того, была ли ОИК вызвана эмболической или тромботической окклюзией, хирургическое вмешательство и тромболизис были одинаково эффективны в спасении конечности. Однако, оказалось, что выживаемость за один год была выше у пациентов с эмболией, перенесших тромболизис (100% против 51%). Преимущество для пациентов с тромботической окклюзией было менее значительным.

В исследовании TOPAS анализ подгрупп продемонстрировал, что хирургическое вмешательство и локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис имели

схожие результаты у пациентов с окклюзией нативной артерии, а также у пациентов с тромбозом сосудистого шунта [191].

В исследовании STILE результаты пациентов с острой окклюзией шунта (<14 дней) получили больше преимуществ при проведении локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса [184, 189]. В недавнем исследовании Шведского Сосудистого Регистра безампутационная выживаемость была выше после первичного эндоваскулярного вмешательства, вне зависимости от того, была ли ОИК вызвана эмболией или тромбозом [192].

Совокупность этих исследований позволяет предположить, что локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис может иметь преимущество при лечении острой окклюзии сосудистого шунта, при этом первичный результат лучше у синтетических, а не венозных шунтов.

3.5.1.7 Значимость протяженности окклюзии при локальном эндоваскулярном трансартериальном тромболизисе

Данные из исследования TOPAS были проанализированы с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, для определения возможности использования первоначальных данных для принятия решения в пользу хирургического вмешательства или локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса, протяженность окклюзии оказалась единственным значимым параметром [167].

3.5.1.8 Роль локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса при аневризме подколенной артерии с острой ишемией конечности

- Для взрослых пациентов с острой ишемией конечности, возникшей вторично в результате тромбоза аневризмы подколенной артерии рекомендуется проведение предоперационного или интраоперационного локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса для улучшения оттока крови [193, 199, 200].
  УДД 3; УУР С

Комментарий: *Адъювантный внутриартериальный тромболизис может быть полезен пациентам с ОИК, вызванной тромбозом АПА. В отличии от тромбоза нативных сосудов, целью локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса периферических артерий является не открытие всего просвета сосуда, поскольку это вызывает риск катастрофической дистальной эмболии [189]. Предоперационный и/или интраоперационный тромболизис улучшали одногодичную первичную проходимость шунта, но не уменьшали риск ампутации при сравнении с только хирургическим вмешательством (тромбэмболэктомией и шунтированием) [158]. По данным регистра,*

тромболизис по поводу АПА был связан с необходимостью введения более высоких доз РТАП, большим количеством геморрагических осложнений, требовавшим переливания крови, увеличением частоты проведения фасциотомий, более высокой частотой проведения больших ампутаций в течении 30 дней и более низкой безампутационной выживаемостью по сравнению с локальным эндоваскулярным трансартериальным тромболизисом при ОИК, вызванной окклюзией нативного сосуда или шунта. Авторы пришли к выводу, что это было вызвано более высокой частотой тяжелой ишемии с двигательными нарушениями на момент обращения за медицинской помощью [193].

В отличие от тромбоза нативных сосудов, цель локального эндоваскулярного тромболизиса периферических артерий — не полное открытие просвета (что повышает риск дистальной эмболии [189], а восстановление проходимости берцовых артерий для возможного шунтирования [194]. После частичного лизиса лечение можно продолжить эндоваскулярной терапией с установкой стент-графта; однако при сохранной дистальной проходимости предпочтительно шунтирование при наличии подходящих вен.

Интраоперационное введение фибринолитиков (B01AD Ферментные препараты) после ревизии подколенной артерии может способствовать восстановлению берцовых сосудов, тромбированных свежим тромбом. Отмечено, что такой подход повышает вероятность спасения конечности по сравнению с предоперационным тромболизисом и отсроченным вмешательством[195].

3.5.2 Аспирация тромба

- Рекомендуется выполнить аспирацию у взрослых с помощью 50 мл шприца инъекционного однократного применения, вмешательство производить через набор для чрескожного сосудистого доступа (интродьюсер) с отсоединяемым гемостатическим клапаном [196]. Метод может быть использован в первые 60 минут после установления диагноза, до начала локального эндоваскулярного трансартериального тромболизиса. При неэффективности аспирации в течение 30–60 минут, рассматривается переход к механической тромбэктомии или КУТ.

  УДД 4; УУР С

Комментарий: *В настоящее время доступен ряд катетеров, позволяющих выполнить аспирацию через концевое отверстие. Кроме того, имеется «Аспирационный насос для удаления тромбов Penumbra с принадлежностями» — РУ ФСЗ 2012/12358. Насос создает вакуум в системе, в результате чего происходит аспирация. Следует ожидать, что могут потребоваться дополнительные методы лечения (тромболизис, ангиопластика с возможным стентированием). Несоответствие между размером*

катетера и диаметром артерии – основная причина невозможности полного удаления тромба. Гораздо чаще полностью удалить тромб не удается в бедренно-подколенном сегменте, чем в артериях голени. Считается, что аспирационные техники работают лучше, когда имеет место острый тромб (срок тромбоза менее 14 дней) и, когда просвет используемых катетеров больше. Кроме того, аспирация может быть эффективна после безуспешного тромболизиса. Согласно данным C. H. Ricky, Kwok с соавт., использование эндоваскулярной тромбэктомии аспирационной в качестве метода первого выбора может уменьшить необходимость в локальном эндоваскулярном трансартериальном тромболизисе без увеличения стоимости [197].

3.5.3 Эндоваскулярная механическая тромбэктомия

В соответствии с данными исследования по сравнению КУТ с фармакомеханическим тромболизисом (ФМТ), применение ФМТ увеличивает частоту технического успеха вмешательства. Сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие различий в отношении сохранения конечности, проходимости и смертности между группами [169]. Ограничением ФМТ является риск гемолиза, который может привести к гипергликемии, гемоглобинурии и повреждению почек.

- У взрослых пациентов с острой ишемией конечностей рекомендуется рассмотреть возможность выполнения эндоваскулярной тромбэктомии аспирационной и механической тромбэктомии [196, 197].

  УДД 2; УУР В

Комментарий: *У пациентов с острой ишемией конечностей метод реваскуляризации определяется степенью ишемии, сроком тромбоза и временем начала лечения. Диагноз и тактика должны быть установлены в течение 90 минут, активное лечение начато не позднее 2 часов, а полная реваскуляризация выполнена в пределах 6 часов от начала симптомов.*

При ишемии I–IIa степени методом выбора служит аспирационная тромбэктомия, особенно при сроке тромбоза < 14 суток; при неэффективности за 15–20 мин — механическая тромбэктомия. При IIb степени требуется срочная реваскуляризация — аспирационная, механическая или открытая при недоступности эндоваскулярного варианта. При III степени с признаками некроза показана первичная ампутация или паллиативное вмешательство.

Аспирационная тромбэктомия наиболее эффективна при свежих тромбозах артерий голени; при остаточном тромбозе выполняют локальный тромболизис, а при неудаче — баллонную ангиопластику со стентированием. По данным нерандомизированных

исследований, аспирационная и механическая тромбэктомия признаны эффективными и безопасными.

3.5.4 Ультразвуковой транскатетерный тромболизис (тромболизис с ультразвуковым воздействием на тромб)

- У взрослых пациентов с острой ишемией конечностей рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ультразвукового транскатетерного тромболизиса [198].

УДД 2; УУР В

Комментарий: *В рандомизированном исследовании DUET было проведено сравнение эффективности и безопасности стандартного транскатетерного (катетер-управляемого) тромболизиса (КУТ) и транскатетерного тромболизиса с ультразвуковым воздействием на тромб (УЗ-КУТ) у 60 пациентов с острой ишемией нижней конечности, вызванной тромботической окклюзией нативных артерий или шунтов ниже уровня паховой связки. В группе УЗ-КУТ время растворения тромба (17,7 ч против 29,5 ч; p = 0,009) было достоверно ниже, чем при стандартном КУТ. Достоверных различий по частоте технически успешной реваскуляризации (75% против 84%; p = 0,52), совокупной частоте летальных исходов и тяжелых побочных явлений (29% против 19%; p = 0,54) и первичной проходимости через 30 дней (71% против 82%; p = 0,035) зарегистрировано не было.*

3.5.5 Эндоваскулярные методы лечения при острой окклюзии шунтов

Идентификация и устранение причины тромбоза имеют ключевое значение. Одна тромбэмболэктомия редко восстанавливает циркуляцию в венозном шунте [155, 156]. Если выявлена анатомическая причина (стеноз анастомоза, поражение путей оттока), результаты лечения значительно лучше [157, 158]. Ранний тромбоз трансплантата (<30 дней) обычно связан с техническими проблемами (низкое качество вены, стеноз, перекрут), поздний (>30 дней) — с прогрессированием атеросклероза, фиброзным стенозом или гиперплазией интимы [155, 156].

Отсутствуют рандомизированные исследования, определяющие оптимальную тактику лечения тромбоза шунта. При отсутствии критической ишемии возможна выжидательная тактика, однако при выраженных симптомах показано восстановление кровотока с ревизией анастомозов.

КУТ эффективен при острых тромбозах шунтов: ангиографическая проходимость — 82 % для протезов и 61 % для аутовенозных шунтов [185]. В шведском исследовании средняя длительность тромболизиса — 19 ч, ампутационно-свободная выживаемость —

89 % через 1 мес. и 75 % через 1 год [203]. Метод позволяет выявить причину окклюзии и планировать повторное вмешательство [165].

- Для всех пациентов с ОИК, вызванной тромбозом трансплантата (кондуита), рекомендовано использовать эндоваскулярные подходы к реваскуляризации с целью выявления и устранения причины острой окклюзии трансплантата (шунта), оптимально в срок не более 6 часов с момента поступления пациента [132, 136, 147, 149, 154, 155].
  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Основной операцией при данной патологии является тромбэктомия из шунта с одномоментной коррекцией причины, вызвавшей тромбоз. Чаще всего это коррекция стенозированного анастомоза, редрессация бранши протеза, при избыточной длине или ангуляции и т.д. При поражении «путей оттока» (стенозе или окклюзии дистального русла) может быть использовано эндоваскулярное вмешательство, включающее реканализацию, катетерную аспирационную или механическую тромбэктомию (в том числе с катетерным тромболизисом), баллонную ангиопластику и стентирование. В области анастомоза протезом кровеносного сосуда синтетическим*** может развиваться интимальная гиперплазия, для выполнения баллонной ангиопластики эта зона менее благоприятна, чем типичная эксцентрическая атеросклеротическая бляшка, в этих случаях эффект ангиопластики носит кратковременный характер и не всегда удается полноценное восстановление просвета зоны стеноза. Многие врачи-хирурги считают, что методом выбора должно быть выделение дистального анастомоза, тромбэктомия из шунта и пластика суженного анастомоза заплатой или замена трансплантата. В ряде случаев при невозможности вышеописанной методики операции целесообразно, повторное шунтирование в дистальные отделы без выделения шунта и зоны дистального анастомоза.*

3.6 Особенности лечения острой окклюзии аорты с двухсторонней ишемией нижних конечностей

Острая окклюзия аорты (ООА) – острое патологическое состояние, характеризующееся внезапным нарушением кровотока в аорте с развитием острой ишемии обеих нижних конечностей, что создает реальную угрозу жизнеспособности не только конечностей, но и организма в целом.

Наиболее важными клиническими симптомами являются выраженный болевой синдром (практически у 100% случаев) и парез/паралич нижних конечностей (до 80% наблюдений). Диагностика ООА в ряд случаев может быть затруднительной, особенно

когда пациент поступает с двусторонним параличом нижних конечностей, а промедление с активной тактикой напрямую связано с неблагоприятным прогнозом [204–206].

Основные осложнения ООА связаны с имеющейся ишемией мягких тканей, тяжелыми электролитными нарушениями, а также поступлением в организм большого количества недоокисленных продуктов и токсинов из мышечных массивов в случае выполненной реваскуляризации с развитием миоглобинурического тубулярного нефроза, ацидоза, что в конечном итоге ведет к развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Большинство подобных публикаций основано на исследовании относительно малых групп пациентов, где трудно провести качественную статистическую обработку данных. В ряде публикаций делаются выводы, что несмотря на применение современных методов диагностики и лечения результаты лечения ООА не улучшаются с течением времени [207].

- Для взрослых пациентов с острой ишемией конечности, возникшей вторично в результате острой окклюзии аорты, рекомендовано проведение экстренной реваскуляризации [207].

УДД 4; УУР С

- Взрослым пациентам после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечности, развившейся вторично в результате острой окклюзии аорты, необходимо проведение в полном объеме мероприятий по уменьшению осложнений синдрома ишемии-реперфузии [208].

УДД 4; УУР С

3.6.1 Результаты эндоваскулярных вмешательств на аорте

Более частое применение эндоваскулярной пластики аневризмы (EVAR) повысило риск тромбоза стент-графта [209]. Новейшие эндоваскулярные системы обладают большей гибкостью и устойчивостью к излому, что снижает риск окклюзии [210].

Отмечается рост доли эндоваскулярных вмешательств при ООК — 43,8% в 2008–2014 гг. против 15,6% в 1994–2000 гг. [211].

Публикуется опыт их применения при ООА на фоне аневризмы и атеросклероз [226, 227]. Гибридный подход позволяет сочетать открытую реваскуляризацию с тромбэктомией из висцеральных или дистальных артерий [214].

При принятии решения по поводу хирургической тактики при ООА следует учитывать этиологию окклюзии, сопутствующие заболевания, материальное оснащение, практический опыт, руководствуясь при этом стандартными принципами сосудистой хирургии.

3.6.2 Ведение и лечение постишемического синдрома и реперфузионных повреждений

Постишемический синдром (ПС) возникает после восстановления кровотока в ишемизированных тканях. Повреждение инициируется в ишемическую фазу и усиливается при реперфузии за счёт высвобождения свободных радикалов и инфильтрации нейтрофилами [215], что вызывает вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров и отёк. Потенциальные биомаркеры ПС — металлопротеиназы, липокалин, цитокины [216].

Тяжесть ПС коррелирует со степенью ишемии и зависит от полноты реваскуляризации и компенсаторных возможностей организма. Местные проявления включают плотный, болезненный отёк мышц голени при сохранности подкожной клетчатки. Общие нарушения обусловлены поступлением недоокисленных метаболитов, ацидозом, миоглобинурией и развитием сердечно-сосудистой недостаточности [217].

ПС встречается после эмболэктомии, тромболизиса и шунтирования, чаще — при длительной ишемии. Заболеваемость достигает 25–30% [275, 276]. Основные последствия — ампутация (до 50%) [249] и летальность до 23% [234]. Отсроченная фасциотомия увеличивает риск большой ампутации (50% против 5,9%; p=0,002).

3.6.3 Фасциотомия - как метод лечения и профилактики постишемического синдрома

Фасциотомия выполняется как для профилактики постишемического синдрома, так и лечением уже развывшегося ПС. Голень является самым частым источником ПС. Единственным лечебным методом лечения тяжелого ПС является фасциотомия, процедура, включающая в себя разрез вдоль фасции для снятия давления, что позволяет мышце расправиться. В случае, если ПС только ожидается (ишемия 2 В степени) выполняется профилактическая фасциотомия. Если ПС уже развился, необходимо выполнить лечебную фасциотомию.

Ранее было рекомендовано проводить одиночный надрез переднего футляра [219], но это рискованно из-за того, что задний футляр не получает необходимого лечения и остается ишемизированным. Полная фасциотомия четырех футляров является современным стандартом лечения, что обычно достигается двумя надрезами.

- Экстренная фасциотомия не менее двух, а при возможности четырех футляров на голени рекомендована для лечения постишемического компартмент-синдрома [90, 210, 211].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Декомпрессия футляров должна быть полной, что требует проведения разрезов кожи как минимум 15 см в длину. Разрез следует оставить открытым, раннее закрытие разрезов при фасциотомии связано с рецидивом ПС. Описаны различные техники ушивания раны после фасциотомии, включая вакуум-ассистированное закрытие раны, наложение швов по типу «шнурка», растягивание кожи и трансплантацию кожи. Проведение фасциотомии реже необходимо на руке.*

Время проведения фасциотомии критически важно для пациентов, у которых развился ПС. Без лечения ПС усиливает ишемическое повреждение мышцы и риск миоглобинурии с последующей почечной недостаточностью. В этой ситуации фасциотомия является экстренной процедурой и должна иметь преимущество перед другими неотложными хирургическими состояниями Проведение фасциотомии возможно в условиях реанимационного отделения или палаты интенсивной терапии, чтобы избежать промедления.

- Когда постишемический компартмент-синдром диагностирован, фасциотомию рекомендовано провести как можно быстрее и в сроки, не превышающие 2-х часов [220].

  УДД 5; УУР С

При ОИК 2 А степени целесообразно отказаться от профилактической фасциотомии, особенно когда артериальная реконструкция была выполнена на фоне ХИНК, при котором имеется развитое коллатеральное кровообращение.

- При острой ишемии II В степени рекомендуется выполнение профилактической фасциотомии во время реваскуляризации [220].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Конечно, это наиболее простой вариант для пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, но возможность его проведения следует рассматривать только после всех неотложных реваскуляризирующих процедур. Решение следует принимать индивидуально для каждого пациента с учетом вышеперечисленных факторов риска [221]. Однако, в этом сравнении присутствовало множество искажающих результаты факторов, включая время проводимой по необходимость фасциотомии, что делает затруднительным четкую формулировку результатов анализа этих данных.*

3.6.4 Закрытие фасциотомических дефектов покровных тканей

- Взрослым пациентам, перенесшим реваскуляризацию по поводу ОИК, рутинное проведение профилактической фасциотомии на голени при низких степенях ОИК (1-

2Б) не рекомендовано, поскольку она связана с увеличением длительности госпитализации, местной инфекцией и развитием в дальнейшем венозной недостаточности [252].

УДД 5; УУР С

Комментарий: *При низком риске постишемического синдрома (ПС) фасцию можно оставить открытой, а кожу закрыть редкими швами или скобами для этапных ревизий и некрэктомий. Такой метод снижает болезненность и позволяет быструю декомпрессию. При выраженном выбухании мышц кожу и фасцию оставляют открытыми, предпочтительно с применением вакуумных повязок. Терапия отрицательным давлением (40–125 мм рт. ст.) уменьшает отёк, предотвращает ретракцию краёв кожи и ускоряет первичное закрытие раны; без неё заживление удлиняется до двух месяцев, возрастает риск инфекции и требуется кожная пластика. Фасциотомия не является безопасной процедурой: она повышает риск инфекций и может приводить к развитию хронической венозной недостаточности примерно у половины пациентов [222]. Решение о её выполнении должно быть строго взвешенным.*

3.7 Лечение острой ишемии верхней конечности

- Как и при ишемии нижней конечности рекомендуется рассмотреть все варианты, индивидуализировать риски и пользу для каждого пациента [99, 228].

  УУР 5; УДД С

Комментарий: *Факторы, которые следует принять во внимание – является ли пораженная рука ведущей, возраст и состояние пациента, профессию пациента и тяжесть ишемии.*

- Если принято решение лечить ишемию верхней конечности консервативно только с применением АК, руку рекомендуется обследовать каждые 6 часов в течении 3 последующих дней, чтобы удостовериться в отсутствии ухудшения ее состояния [224].

  УУР 4; УДД С

Комментарий: *Было предложено использовать АК в качестве монотерапии при первичном лечении, но обзор 23 исследований предположил, что к неблагоприятным результатам чаще всего приводило консервативное лечение* [225, 226].

3.7.1 Открытое хирургическое вмешательство

- У взрослых пациентов со стенозом/окклюзией подключичной артерии рекомендуется реваскуляризация [231, 232].

  УУР 4; УДД С

- Для выполнения эмболэктомии у взрослых из артерий верхней конечности, рекомендовано использовать доступ из локтевой ямки с обнажением бифуркации плечевой артерии [231, 232].

  УУР 4; УДД С

Комментарий: *Большинству пациентов с ишемией верхней конечности лечение проводится путем эмболэктомии; проведение хирургического шунтирования редко требуется экстренно. Базовым должно считаться хирургическое вмешательство под местной анестезией, необходимо присутствие врача-анестезиолога-реаниматолога, при необходимости иметь возможность проведения внутривенной седации и реанимации [96, 231, 232].*

3.7.2 Эндоваскулярное хирургическое вмешательство

- У взрослых пациентов со стенозом/окклюзией подключичной артерии рекомендуются оба варианта реваскуляризации (стентирование или открытое хирургическое вмешательство) в каждом конкретном случае в соответствии с характеристиками поражения и риском для пациента [228].

  УУР 4; УДД С

Комментарий: *Эндоваскулярные вмешательства, такие как чрескожная тромбэктомия, эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная или локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис, и ранее использовались при острой ишемии верхней конечности, но описания их преимуществ и осложнений существуют только в виде докладов об отдельных клинических случаях* [229, 230]. *Локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис с бедренным доступом и введением катетера в дугу аорты связан с риском эмболии внутричерепных сосудов, но его можно также провести с плечевым доступом, сводя к минимуму этот риск. Тромбы также могут отрываться и перемещаться в направлении внутричерепных сосудов из проксимального конца окклюзии, этот феномен известен как вихревая эмболия.*

3.7.3 Компартмент-синдром и фасциотомия

Компартмент-синдром – симптомокомплекс, при котором наблюдается повышение подфасциального давления, что приводит к ишемии и некрозу содержимого фасциального мешка.

- Взрослым рекомендуется выполнение фасциотомии при ишемии конечности более 6 часов в сочетании с выраженным отеком, болевым синдромом при пассивных движениях, снижением чувствительности или моторной функции, а также при внутрикомпартментном давлении более 30 мм рт. ст. [230].

УУР 4; УДД С

Комментарий: *КС является редким осложнением успешной реперфузии верхней конечности. Однако, если он развивается, то все равно может привести к долгосрочному поражению путем образования контрактуры или даже к потере конечности. Предлагается проведение ладонной фасциотомии, но некоторые авторы рекомендуют осуществлять одновременно и фасциотомию тыла ладони. Могут понадобиться советы и помощь врачей-травматологов-ортопедов, врачей-хирургов, специализирующихся на хирургии кисти или врачей-пластических хирургов.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Порядок разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида, утвержден и осуществляется согласно Приказу Министерства труда и социальной защиты РФ от 18 сентября 2024 года № 466н "Об утверждении порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации н абилитации ребенка- инвалида и их форм, а также порядка привлечения к разработке индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида и индивидуальной программы реабилитации и абилитации ребенка-инвалида реабилитационных организаций и порядка координации реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида и индивидуальной программы реабилитации и абилитации ребенка-инвалида, включая мониторинг такой реализации и предоставление информации о результатах мониторинга в высший исполнительный орган субъекта Российской Федерации". Объем и спектр реабилитационных мероприятий, безусловно, может быть разным. Тем не менее, необходимо обозначить общие принципы реабилитации пациентов с последствиями ОИК, к соблюдению которых следует стремиться во всех случаях.

Суть реабилитационной программы - комплекс мероприятий, направленных на возмещение (компенсацию) утраченных (нарушенных) функций, ограничений жизнедеятельности. Цель программы - повышение качества жизни пациента. При ОИК указанные задачи реализуются с помощью коррекции поведения, образа жизни и дополнительного комплекса лечебно-профилактических медицинских средств.

- Рекомендовано устранение факторов риска или максимальное снижение их негативного воздействия при реабилитации и ревалидизации взрослых пациентов перенесших острые тромбозы и эмболии конечностей [129, 236, 237]

УДД 5; УУР С

Комментарий: *Соблюдение гигиены - немаловажный принцип. Важно следить за кожными покровами в области операционной раны, ежедневно проверять ее на предмет появления изменений. Рекомендуется принимать контрастный душ и использовать детское мыло для мытья, хорошо вытирать рану мягким полотенцем. При необходимости нужно использовать специальные крема по назначению лечащего врача.*

Контроль артериального давления. По данным Фрамингемского исследования гипертония увеличивает риск развития перемежающейся хромоты в 2,7 раза [231].

- Рекомендовано включить в процесс реабилитации после потери конечности: подготовку культи к установке протеза; начало применения протеза; возвращение человека в социальную и трудовую жизнь [233].

УДД 5; УУР С

Комментарий: *Исследование уровня глюкозы в крови. Нарушение переносимости глюкозы повышает риск заболеваний артерий в три раза у мужчин и в восемь раз у женщин [234]. В связи с этим необходимо правильно организовывать свой рацион, избегать большого количества быстрых углеводов (сладкого, выпечки). По возможности стоит заменить все продукты с сахарозой на фрукты.*

В послеоперационный период важно правильно ухаживать за швом, соблюдать правила по формированию культи, стараться поддерживать подвижность всех суставов и укреплять мышечный корсет - после ампутации одной ноги потребуется немало физических усилий, чтобы вновь научиться ходить, правильно распределяя нагрузку по всему телу и удерживая равновесие [235–238].

Для уменьшения отека в первые дни после операции важно располагать культю выше уровня сердца пациента. Затем, для снижения отека используют бинт медицинский эластичный компрессионный, трикотаж медицинский компрессионный (включает компрессионные гольфы, чулки, колготки, рукава, перчатки и бельё) и массаж. Желательно проводить не слишком тугое бинтование. Бинтование выше уровня культи помогает избежать возникновение проблем с циркуляцией крови в организме [235–238].

Главный принцип профилактики контрактуры - нельзя подолгу держать культю в согнутом состоянии, так как это приведет к укорачиванию мышц. Для скорейшего восстановления необходимо проводить лечебную гимнастику. Сначала гимнастика

проводится под наблюдением врача. Чем лучше и быстрее мышцы пациента будут готовы к предполагаемой нагрузке, тем быстрее начнется этап протезирования [235–238].

- С целью реабилитации пациентов, перенесших операции на артериях нижних конечностей рекомендованы занятия лечебной физкультурой при заболевании периферических сосудов [151, 269]

УДД 4 УУР С

Комментарий: *Для того, чтобы снизить вероятность возникновения фантомной боли, требуются проводить бинтование культи, массаж, физиотерапия, фантомно-импульсную гимнастику. Помочь в избавлении от данной боли может эмоциональная поддержка близких, а также работа медицинских психологов [235–238].*

Данные, подтверждающие эффективность лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов под наблюдением врача в качестве стартовой терапии динамического нарушения кровообращения, продолжают появляться и по-прежнему очень убедительны, что основывается на множестве проведенных ранее РКИ [240–246]. При этом лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов под наблюдением врача более эффективна, чем без наблюдения [252, 253]. В исследовании CLEVER приняли участие пациенты с атеросклеротическим поражением аортоподвздошного сегмента и ПХ; было проведено сравнение через 6 и 18 месяцев эффективности под наблюдением врача и эндоваскулярной реваскуляризации. В обеих группах пациентов были получены хорошие результаты в течение этого срока наблюдения [250, 251].

- Пациентам после ампутаций нижних конечностей, с целью профилактики послеоперационных осложнений, подготовки к протезированию и обучению пользованию протезом рекомендуется лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов [251].

УДД 5; УУР С

Комментарий: *Задачами лечебной физкультуры при заболеваниях крупных кровеносных сосудов в раннем послеоперационном периоде являются: 1) профилактика послеоперационных осложнений (застойная пневмония, атония кишечника, тромбозы, эмболии); 2) улучшение кровообращения в культе; 3) предупреждение атрофии мышц культи; 4) стимуляция процессов регенерации [240–242, 256, 257]*

В период подготовки к протезированию с начала восстанавливают подвижность в сохранившихся суставах ампутированной конечности. Большое внимание в этот период

уделяется упражнениям, направленным на увеличение силы и выносливости мышц верхнего плечевого пояса и общеукрепляющим. Через 3-4 недели после операции начинают тренировку стояния и ходьбы на лечебно-тренировочном протезе, что облегчает переход к ходьбе на постоянных протезах. [240–242, 256, 257]

На заключительном этапе восстановительного лечения после ампутации конечности (период овладения протезом) пациента обучают пользоваться протезом. [240–242, 256, 257]

- После операций на артериях конечностей при реабилитации пациентов рекомендованы применение физиотерапевтических методов [235, 236, 256, 257].

УДД 5; УУР С

Комментарий: *Гиполипидемические методы, применяемые у пациентов с поражениями периферических артерий: электросон, гальванизация печени, медикаментозная; воздействие токами ультравысокой частоты трансцеребрально, воздействие инфракрасным излучением, воздействие лечебной грязью при заболеваниях периферических сосудов; озонотерапия.*

Иммунокорригирующие методы, применяемые у пациентов с поражениями периферических артерий: электрофорез при заболеваниях крупных кровеносных сосудов, ванны радоновые лечебные. [258, 260–262].

Гипокоагулирующие методы, применяемые у пациентов с поражениями периферических артерий: лекарственный электрофорез с препаратами группы гепарина и антиагрегантами, кроме гепарина, низкочастотная магнитотерапия области сердца, йодобромные ванны, лазерное облучение крови [258, 260–262].

Антигипоксические и антиоксидантные методы, применяемые у пациентов с поражениями периферических артерий: лекарственный электрофорез; оксигенобаротерапия, нормобарическая гипокситерапия, красная лазеротерапия, кислородные ванны, озоновые ванны, воздушные ванны, длительная малопоточная кислородотерапия, круглосуточная аэротерапия [258, 260–262].

Сосудорасширяющие методы, применяемые у пациентов с поражениями периферических артерий: гальванизация, лекарственный электрофорез с периферическими вазодилататорами, сауна [258, 260–262].

5.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- После проведения пациентам реваскуляризации из-за острой ишемии конечности эмболической природы рекомендовано, провести диагностический поиск источника эмболии для предотвращения рецидива [89, 259, 263, 264].

УДД 5; УУР С

Комментарий. *Согласно приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н, диспансеризация направлена на выявление хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития [259]. У пациентов с ХЗВ профилактика должна включать предотвращение рецидива эмболии, тромбоза нативных сосудов и окклюзии шунтов или стентов.*

Так как основной причиной артериальной эмболии является фибрилляция предсердий (ФП) и внутрисердечный тромбоз, ключевая задача послеоперационного ведения — предупреждение рецидива. Для этого определяют источник эмболии с помощью ЭКГ, эхокардиографии, 24-часового мониторирования и КТА аорты.

*Эффективность антикоагуляции (АК) при ФП подтверждена [261, 262]. В крупном исследовании применение варфарина** после эмболэктомии снижало риск ранней потери конечности [8,262]. По данным метаанализов, прямые ингибиторы фактора Ха сопоставимы по эффективности с варфарином**, но реже вызывают внутричерепные кровоизлияния [263]; препараты ПАПД также снижают риск ОИК у пациентов с ФП [130].*

- После проведения реваскуляризации из-за острой ишемии конечности рекомендуется последующее наблюдение, включающее исследование состояния сердечно-сосудистой системы пациента и функциональный статус конечности [264].

УДД 5; УУР С

Комментарий. *Обзор 50 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по причине ОИК, показал, что у пациентов без ФП или внутрисердечного тромба может быть не такой риск рецидивов, как у пациентов с этими факторами риска [265]. Длительное проведение АК может не быть необходимым в этой группе пациентов, поскольку слишком мало данных, поддерживающих этот подход [268, 272]. Оно может включать как оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациента, так и оценку функционального статуса конечности (Приложение Г4).*

- У взрослых пациентов с АПА повышен риск формирования новой аневризмы в противоположной подколенной области, аорте и других локализациях, им рекомендуется проводить исследование здоровых артериальных сегментов каждые три года [267].

УДД 4; УУР С

Комментарий: *У пациентов с АПА повышен риск формирования новой аневризмы в противоположной подколенной области, аорте и других локализациях [268]. Таким образом, этих пациентов следует наблюдать и при развитии новой аневризмы может быть необходимым провести сосудистую реконструкцию для защиты жизни пациента и жизнеспособности конечности. После повторного обследования 190 пациентов, имевших 108 аневризм на момент хирургического вмешательства, были обнаружены 131 новых аневризм в среднем через семь лет [268].*

- Взрослым пациентам, перенёсшим открытое или эндоваскулярное лечение тромбированной аневризмы подколенной артерии, рекомендуется проведение регулярного динамического наблюдения с применением ультразвуковой допплерографии артерий нижних конечностей. Для взрослых контрольное ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей проводится через 1 месяц после лечения, далее – каждые 3 месяца в течение первого года, один раз в 6 месяцев во второй год и ежегодно начиная с 3 года при отсутствии отрицательной динамики. У детей первый контроль осуществляется через 2– 4 недели после лечения, затем один раз в 2 месяца в течение первого полугодия, далее – один раз в 3 месяца до завершения первого года наблюдения. При стабильном состоянии и отсутствии признаков рецидива тромбоза частота обследований снижается до одного раза в 6 месяцев [268–270].

УДД 4; УУР С

Комментарий: *Если ультразвуковое дуплексное сканирование выявило рестеноз, рекомендовано проведение повторного вмешательства или открытого хирургического вмешательства. У пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство при аневризме подколенной артерии или открытое хирургическое вмешательство со срединным доступом, следует также подробно изучить исключение аневризматического мешка из кровотока, поскольку позднее расширение встречается часто (в 33% случаев после, в среднем, семилетнего срока наблюдения) [268].*

- Взрослому пациенту после тромбэктомии или эндоваскулярной терапии окклюзии шунта (Протез кровеносного сосуда синтетический***) рекомендовано проведение

длительной антикоагулянтной терапии в течение не менее 12 месяцев, с возможностью продления до пожизненного при наличии высокого риска реокклюзии, под контролем клинико-лабораторных показателей (МНО при варфарине**, определение уровня тромбоцитов и креатинина) и ультразвуковое дуплексное сканирование артерий верхних конечностей (сосудистого доступа) 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее – 1 раз в 6 месяцев. [271].

УДД 4; УУР С

Комментарий: *Нет данных, демонстрирующих какую-либо эффективность гепарина натрия**, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (АТХ Группа гепарина) или антикоагулянтной (АК) терапии в предотвращении рецидива артериальных тромботических событий. В реестровом исследовании был сделан вывод, что АК была связана со значительным улучшением вторичной проходимости у пациентов с синтетическими шунтами (ОР 0,77) [271]. В исследовании COMPASS у взрослых пациентов со стабильным заболеванием периферических артерий (ЗПА) были продемонстрированы положительные эффекты применения ривароксабана** 2 × 2,5 мг в сочетании с 100 мг АСК** [272]. У небольшой группы пациентов с ОИК внутри этого исследования наблюдалось значительное уменьшение частоты ампутаций и смертности [7].*

- После хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации ОИК, вызванной артериальным тромбозом, взрослым рекомендуется регулярное наблюдение, включая клиническую оценку и оценку функционального статуса (исследование периферического пульса на бедренной, подколенной и дистальных артериях, измерение ЛПИ с обеих сторон). В рамках динамического контроля пациент посещает врача-сердечно-сосудистого хирурга или врача-хирурга, с частотой 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее – 1 раз в 6 месяцев, а затем – ежегодно при стабильном состоянии [48, 279].

УДД 5 УУР С

Комментарий: *После хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации ОИК, вызванной артериальным тромбозом, регулярное наблюдение может быть полезно, включая клиническую оценку и оценку функционального статуса [48, 279]. Однако этот вопрос подробно не изучался. Во время повторных визитов проводится исследование пульса и измерение ЛПИ. Если течение клинических симптомов становится более тяжелым или отмечается значительное уменьшение ЛПИ, требуется визуализация*

сосудов (путем проведения ультразвукового дуплексного сканирования, МР-ангиографии с контрастированием, КТА).

5.1 Наблюдение после артериальной эмболии

Так как основными причинами артериальной эмболии являются ФП и внутрисердечный тромбоз, ключевая задача послеоперационного ведения — профилактика рецидива. Источник эмболии должен быть верифицирован. Диагностика включает ЭКГ, при необходимости суточный мониторинг, анализ маркеров ОИМ, эхокардиографию и КТ-ангиографию магистральных артерий [88].

Прямые ингибиторы фактора Ха назначают только при убедительных показаниях: ФП с СН, АГ, возраст ≥75 лет (2 балла), СД, инсульт/ТИА (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65–74 лет, женский пол, CHA_2DS_2-VASc ≥2, механический клапан, рецидивирующий тромбоз глубоких вен или ТЭЛА. ЗПА добавляет 1 балл в шкале и может изменить показания.

В исследовании ROCKET-AF показано увеличение риска кровотечений у пациентов с ЗАНК, получавших ривароксабан или варфарин (ОР 1,40; 95% ДИ 1,06–1,86), по сравнению с больными без ЗАНК (ОР 1,03; 95% ДИ 0,95–1,11; p=0,037). Для подтверждения необходимы дополнительные исследования [274].

- После реваскуляризации у взрослых пациентов по поводу острой ишемии конечностей рекомендовано рассмотреть вопрос о последующем наблюдении, включая оценку состояния сердечно-сосудистой системы и функциональное состояние конечности [129, 272].

  УДД 4; УУР С

- Для взрослых пациентов после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечностей эмболического происхождения рекомендовано, уточнить источник эмболии [268, 270, 272].

  УДД 5; УУР С

5.2 Наблюдение после тромбоза нативной артерии или окклюзии артерии, лечение которой проводилось эндоваскулярным или открытым хирургическим способом

- После хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации по поводу ОИ, вызванной тромбозом артерий, рекомендовано регулярное наблюдение с оценкой клинического статуса и функционального состояния конечности хотя конкретных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось [273].

  УДД 5; УУР С

- После хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации по поводу ОИ, вызванной тромбозом артерий, взрослым пациентам рекомендовано регулярное наблюдение с оценкой клинического статуса и функционального состояния конечности [106, 279].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Пациенты с ОИ склонны к повторным серьезным сердечно-сосудистым событиям, что часто приводит к повторной госпитализации и необходимости хирургического вмешательства. У пациентов с симптоматическим ЗПА ОИ чаще всего вызывается тромбозом пораженного нативного сосуда, острой окклюзией шунта или места предыдущего эндоваскулярного вмешательства. Во время контрольных посещений проводится исследование пульса и измерение ЛПИ. При ухудшении клинических симптомов или значительном снижении ЛПИ требуется визуализация сосудистого русла (УЗИ, КТ-ангиография, МР-ангиография, субтракционная ангиография).*

5.3 Отказ от курения

- Взрослым курящим пациентам с ОИК рекомендован отказ от курения [275].

УДД 3; УУР В

Комментарий: *Курение является значимым фактором риска развития и прогрессирования ЗПА [7, 282]. Несколько исследований показывают, что прекращение курения связано с более низкой частотой сердечно-сосудистых ишемических и сосудистых событий, связанных с состоянием конечностей, ампутацией и смертью [300, 301]. Таким образом, курящим пациентам следует рекомендовать бросить курить при каждом последующем посещении [273] .*

5.4 Антитромботические лекарственные средства и статины (АТХ Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)

- После реваскуляризации у взрослых пациентов, выполненной по поводу тромбоза артерий, рекомендуется назначать антитромбоцитарную терапию и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы для уменьшения сердечных осложнений и предотвращения прогрессирования атеросклеротического заболевания [111].

  УДД 5; УУР С

Комментарий: *Антитромбоцитарная терапия (АТТ) при ЗПА изучена недостаточно [278]. Отдельные исследования сравнивали клопидогрел** и АСК** [120], их комбинацию [303, 304], а также двойную терапию с ривароксабаном** (COMPASS), показавшую убедительное преимущество над монотерапией [278]. При этом выраженного снижения осложнений, кроме риска инсульта (RR 0,64), не отмечено.*

*В мета-анализе CAPRIE (n=6452) клопидогрел** превосходил АСК** у пациентов с ЗПА по снижению смертности от ССЗ (ОР 0,76) и ССС (ОР 0,78), особенно при сопутствующем диабете [120]. В исследовании EUCLID (n=13 885) различий между тикагрелором** и клопидогрелом** не выявлено [281].*

*Эффективность ДАТТ остаётся спорной: CHARISMA показало снижение риска ИМ (ОР 0,63), но рост кровотечений (ОР 1,99) [286]; CASPAR (n=851) — отсутствие преимуществ комбинации АСК**+клопидогрел**, кроме случаев протезирования (ОР 0,65), при повышении риска кровотечений (ОР 2,65) [64].*

*В исследовании Dutch BOA (2 года наблюдения) различий между АСК** и антагонистами витамина К (АВК) в отношении проходимости шунтов, смертности и ампутаций не выявлено, но риск кровотечений удвоился при МНО>3,0 [282]. Варфарин** в комбинации с АСК** увеличивал риск кровотечений без улучшения проходимости шунтов [283]. Схема АВК**+клопидогрел** улучшала проходимость анастомоза, но сопровождалась ростом кровотечений и отсутствием влияния на ССС [284].*

Отдельно показано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы улучшают прогноз у пациентов с ЗПА, увеличивают ДБХ и снижают риск осложнений [124, 291].

5.5 Визуализация в период наблюдения

УЗИ является предпочтительным методом визуализации во время последующего наблюдения. Это не инвазивный и наиболее подходящий метод для оценки степени стеноза после различных методов хирургического лечения. КТ-ангиография и МР-ангиография являются альтернативными не инвазивными инструментами для последующего наблюдения. МР-ангиография может предоставить полезную информацию о процессе ремоделирования после эндоваскулярных вмешательств, а также может определить проходимость и рестеноз зон реконструкций [286].

Ультразвуковая диагностика состояния аутовенозных шунтов (в целом, а не конкретно после лечения ОИ) имело предпочтение более 20 лет, однако доказательства этой практики остаются противоречивыми [312, 313]. Недавний метаанализ показал, что УЗИ по сравнению с клиническим обследованием и измерением ЛПИ не было связано со значительным изменением проходимости аутовенозного шунта, частоты ампутации или смертности [289]. Хотя данных об оптимальных сроках терапии нет, многие врачи-сердечно-сосудистые хирурги предлагают выполнение визуализационных исследований через четыре-шесть недель, три и шесть месяцев, а также через один и два года после операции шунтирования [290].

- УЗИ рекомендуется предпочтительным методом визуализации у взрослых пациентов во время последующего наблюдения [286].

УДД 4; УУР С

5.6 Наблюдение после тромбирования подколенной аневризмы

У больных с АПА часто выявляются аневризмы контралатеральной подколенной артерии, аорты и других сосудов, что требует длительного динамического наблюдения [268].

Аналогичный интервал можно применять после эндоваскулярного лечения тромбированной АПА, хотя данных об улучшении исходов при УЗ-наблюдении нет. При выявлении гемодинамически значимого рестеноза показано повторное эндоваскулярное вмешательство или открытая операция [268]. УЗ-контроль помогает выявить расширение артерии, однако КТ-ангиография остаётся более надёжным методом.

Специальных исследований по применению антитромбоцитарных средств и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы после операций при тромбированной АПА не проводилось, но, исходя из общих данных, их использование может быть полезным.

- Для взрослых пациентов, получающих лечение по поводу тромбированной аневризмы подколенной артерии, после открытого или эндоваскулярного вмешательства рекомендовано проведение регулярного дуплексного сканирования артерий нижних конечностей [270].

  УДД 4; УУР С

- Для взрослых пациентов, перенесших открытое или эндоваскулярное вмешательство по поводу тромбированной аневризмы подколенной артерии, рекомендовано дуплексное сканирование артерий нижних конечностей как на стороне вмешательства, так и на контрлатеральной конечности, а также аорты, подвздошной и бедренной артерий каждые три года [161].

  УДД 2; УУР В

6 Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с ОИК оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями" [291] и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за детьми» и может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

- вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации).

Медицинская помощь включает комплекс медицинских мероприятий: проведение диагностических процедур с целью постановки диагноза; проведение лечебных, в том числе хирургических (по показаниям), мероприятий; проведение профилактических мероприятий; проведение реабилитационных мероприятий.

Медицинская помощь пациентам с острой ишемией нижних конечностей оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Первичная медико-санитарная помощь пациентам с острой ишемией нижних конечностей предусматривает:

1) первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
2) первичную врачебную медико-санитарную помощь;
3) первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Пациентам с острой ишемией нижних конечностей оказывается скорая, включая специализированную, помощь как вне медицинской организации, так и в амбулаторных и стационарных условиях. Она предоставляется фельдшерскими, врачебными и специализированными бригадами скорой помощи согласно приказу Минздрава РФ № 179 от 01.11.2004 г. [292] с изменениями [293].

Пациенты доставляются в кратчайшие сроки в региональные сосудистые центры или ближайшие учреждения, имеющие отделения сосудистой хирургии, рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, анестезиологии-реанимации. При отсутствии таких центров осуществляется транспортировка или санитарно-авиационная эвакуация в организацию, располагающую необходимыми специалистами и палатами интенсивной терапии. При наличии показаний пациент переводится в центр, где выполняются неотложные рентгенэндоваскулярные вмешательства. Медицинские организации работают в соответствии с приложениями № 1–29 к приказу № 918н [291].

Лечение пациентов с ОИК проводят сосудистые и эндоваскулярные специалисты в центрах с полным спектром оборудования [54]. Срочность перевода определяется тяжестью ишемии (2А и выше по классификации И.И. Затевахина [22]).

Необходимость начала экстренных мероприятий зависит от тяжести ишемии и оценивается по клинической классификациям В.С. Савельева, И.И Затевахина [22] и Резерфорда [294]. При неврологическом дефиците (2Б / IIb степень) показана немедленная реваскуляризация. Согласительные документы [48, 254, 255], указывают, что круглосуточная возможность выполнения открытых и эндоваскулярных операций повышает выживаемость [40, 50]. При ограниченных ресурсах тактика должна согласовываться с сосудистым хирургом до решения о переводе. Небольшие стационары, особенно в отдалённых районах, следует интегрировать в сеть быстрой маршрутизации пациентов.

- Пациентов, у которых диагностирована острая ишемия конечности, рекомендовано переводить в сосудистый центр, который предлагает полный спектр открытых и эндоваскулярных вмешательств, которые необходимы в зависимости от тяжести ишемии [297].

  УДД 5; УУР С

- Рекомендовано проводить лечение пациентов с острой ишемией конечности в гибридной операционной и участием клинической команды, которая может осуществлять полный объем открытых или эндоваскулярных вмешательств во время одной процедуры [297].

  УДД 5; УУР С

7. Дополнительная информация

7.1 Острая ишемия конечностей у детей

7.1.1 Эпидемиология

ОИК у детей встречается редко, но является потенциально катастрофическим событием, связанным со смертностью, потерей конечности или постоянной длительной инвалидизацией. Эта нозологическая единица наблюдается у каждых 26 – 85 из 100 000 госпитализаций пациентов детского возраста [347, 348] и в <1% травм у детей [349, 350]. В большинстве случаев ишемия имеет ятрогенный характер и является следствием тромбоза, возникшего вторично после катетеризации пупочной или бедренной артерии, особенно у новорожденных и младенцев [298]. Другие причины ОИК связаны с проникающей или тупой травмой, сердечной эмболией у младенцев с врожденной

мальформацией сердца или магистральных сосудов, врожденными нарушениями коагуляции или внутриматочной компрессией извне.

7.1.2 Диагностика

- Младенцам и детям, подлежащим катетеризации бедренной артерии, рекомендовано проводить пункцию сосуда под контролем ультразвукового исследования и осуществлять контроль УЗИ, после проведения процедуры [303].

  УДД 4; УУР С

Комментарий: *Клинические проявления ОИК у новорожденных и младенцев могут быть менее очевидными, чем у взрослых. Поэтому необходим высокий уровень клинического подозрения, особенно при проведении катетеризации артерии. Это можно объяснить ограниченной способностью выразить жалобы словами и также меньшим размером конечности, и менее развитыми мышцами, которые лучше переносят гипоксию. Более того, коллатерализация может улучшиться и быстро развиваться в раннем возрасте [349, 351]. Самыми частыми проявлениями являются цианоз и замедленное наполнение капилляров. Некротические изменения встречаются реже [298]. Несколько публикаций предположили, что дуплексное сканирование артерий верхних конечностей является полезным инструментов для контроля пункции сосуда, снизилась частота, связанных с катетером, артериальных тромбозов [302–304].*

7.1.3 Варианты лечения и исходов

Консервативное ведение с системной гепаринизацией было основой лечения ОИК у детей, преимущественно основываясь на экспертном мнении и анализе малых групп пациентов, поскольку литературных источников мало. Группа гепарина в качестве монотерапии очевидно является относительно безопасной ранней стратегией в большинстве случаев, позволяя проводить частичное или полное растворение тромба, развитие коллатералей и восстановления перфузии конечности [351, 355–358] при малом риске геморрагических осложнений (3% в одном исследовании) [223]. Для НФГ (#гепарин натрия**) для пациентов >1 года применяется болюс в дозе 75 МЕ/кг с последующей перфузией в дозе 28 МЕ/кг/час и для младенцев в возрасте < 1 года, 20 МЕ/кг/час для детей старшего возраста, с доведением до АЧТВ 55 – 85 секунд [102]. Сообщалось также об успешном лечении с помощью системного тромболизиса, однако при его использовании существует риск внутричерепного кровоизлияния, особенно у недоношенных младенцев. Также была проведена оценка долгосрочных результатов консервативного ведения и сделано предположение, что у 15% пораженных детей

разовьется либо перемежающаяся хромота, либо различия в длине конечностей в результате нарушения дальнейшего роста [355, 360, 361].

- Для младенцев и детей младше 2 лет с острой ишемией конечности рекомендовано первичное консервативное ведение с применением #гепарина натрия** [103, 309–311].
  УДД 3; УУР В

Комментарий: *Применение нефракционированного #гепарина натрия** у детей предусматривает введение начальной дозы 75 ЕД/кг внутривенно струйно в течение 10 минут с последующим переходом на поддерживающую инфузию: для детей младше 1 года — 28 ЕД/кг/час, для детей старше 1 года — 20 ЕД/кг/час. Поддерживающая доза корректируется в зависимости от показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), целевой диапазон которого составляет 55–85 секунд. При значении АЧТВ менее 50 секунд рекомендуется введение дополнительного болюса #гепарина натрия**; при показателе от 50 до 95 секунд инфузию продолжают в прежней дозе; при значении от 96 до 120 секунд инфузию приостанавливают на 30 минут; при превышении 120 секунд — на 60 минут. Контроль АЧТВ осуществляется через 4 часа после введения начальной дозы, далее — через 4 часа после каждой коррекции скорости инфузии. После достижения целевых значений терапевтического диапазона АЧТВ контроль проводится один раз в сутки.*

Почти 17% детей с ОИК перенесли реваскуляризацию в популяционном исследовании, они были старше детей, получавших консервативное лечение, и этиология чаще была травматической [308]. Младенцы и дети младшего возраста создают значительные технические затруднения при реваскуляризации и хирургические результаты у них хуже, чем у детей старшего возраста [144, 315]. В частности, у младенцев результат не улучшается после хирургического вмешательства, по сравнению с консервативным лечением [308].

Эндоваскулярная терапия представляется безопасной стратегией и может избирательно применяться в самых тяжелых случаях угрозы жизнеспособности конечности [300]. Недавний систематический обзор, включающий все стратегии ведения, предположил что частота спасения конечности составляет 88% (95% ДИ 1% – 31%), а общая смертность – 7% (95% ДИ 2% – 14%) [310].

- Младенцам и детям с острой ишемией конечности и отсутствием клинического улучшения в течение 4–6 часов после начала консервативной терапии нефракционированным #гепарином натрия** рекомендуется проведение локального

эндоваскулярного трансартериального тромболизиса или открытой хирургической реваскуляризации [310].

УДД 3; УУР В

Комментарий: *Анализ 25 детей до 12 месяцев с ятрогенной ОИК показал: у 88% поражены нижние конечности, диагноз чаще ставился по УЗ-допплерографии (64%) или цианозу (60%). Основное лечение — антикоагулянтная терапия, в отдельных случаях применяли тромболизис; ампутация потребовалась одному ребёнку. Долгосрочные результаты удовлетворительные, подтверждая эффективность антикоагулянтов [307].*

Ишемия возникает при повреждении плечевой артерии и обычно устраняется после закрытой репозиции и стабилизации перелома. При выраженных симптомах ОИК показана ревизия артерии. В большинстве случаев рекомендуется выжидательная тактика: пульсация обычно восстанавливается в течение недели. Хирургическое вмешательство показано при нарастании ишемии или отсутствии улучшения за 7 дней [311]. Предпочтительные методы — ревизия с высвобождением ущемлённой артерии, первичная пластика, ангиопластика с венозной заплатой либо интерпозиция венозным трансплантатом [312].

- У подростков с надмыщелковым переломом плечевой кости и отсутствием пульса в ладони, при наличии перфузии, в качестве альтернативы немедленной хирургической ревизии, рекомендуется выжидательная тактика [312].

  УДД 4; УУР С

Комментарий: *Контроль перфузии осуществляется с помощью: регулярной оценки капиллярного наполнения (<2 секунд), температуры кожи, цвета (розовая, бледная, синюшная), уровня насыщения кислородом в дистальных отделах (пульсоксиметрия), допплерографии артерий верхних конечностей (наличие ретроградного/ослабленного кровотока), оценки чувствительности и двигательной функции пальцев.*

Частота наблюдений: каждый час в первые 6–12 часов, затем – каждые 2–4 часа до стабилизации состояния.

Объективные методы оценки жизнеспособности конечности: ультразвуковая допплерография артерий верхних конечностей, ИК-капилляроскопия (если доступна), Изотопная аортоартериосцинтиграфия (редко, при сомнениях), при ухудшении – возможно использование внутрикомпартментного давления.

Показания к срочной хирургической ревизии: ухудшение клинической перфузии (усиление бледности, похолодание, отсутствие капиллярного наполнения), появление или

нарастание болей, парестезий, двигательных нарушений, отсутствие улучшения состояния в течение 4–6 часов, нарастание отека с подозрением на компартмент-синдром.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при острой ишемии конечности (код по МКБ-10: I74.0, I74.1, I74.2, I74.3, I74.5, I74.8, I74.9, S55.1, I77.0, I77.8).

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Должен быть проведен общий осмотр и физикальное обследование с целью выявления клинических признаков заболеваний и состояний, повышающих риск развития острой ишемии конечности	Да/Нет
2.	Должно быть выполнено определение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня миоглобина в крови, обнаружение миоглобина в моче	Да/Нет
3.	Должно быть выполнено дуплексное ультразвуковое исследование или магнитно- резонансную ангиографию с контрастированием сосудов верхних и нижних конечностей у пациентов с признаками острой ишемии конечности	Да/Нет
4.	Должно быть выполнено назначение антитромботических средств в качестве безопасной и эффективной антиагрегантной терапии взрослым пациентам с целью снижения риска инфаркта миокарда, инсульта или смерти.	Да/Нет
5	Должен быть осуществлен экстренный перевод пациентов с ОИК из не профильного стационара в сосудистый центр (при наличии данного учреждения)	Да/Нет
6.	Должно быть выполнено хирургическое вмешательство не позднее 6 часов от момента эмболии (тромбоза) (при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. O’Connell J B, Quiñones-Baldrich W J. Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia. Semin Vasc Surg. 2009;22(01):10–16.

2. Santistevan J R. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach. Emerg Med Clin North Am. 2017;35(04):889–909.

3. Callum K, Bradbury A.ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia BMJ 2000320(7237):764–767.

4. Thai T.T.et al.The Contemporary Safety and Effectiveness of Lower Extremity Bypass Surgery and Peripheral Endovascular Interventions in the Treatment of Symptomatic Peripheral Arterial Disease. Circulation. 2015; 132 (21) :1999-2011.

5. Earnshaw J. J. Where we have come from: a short history of surgery for acute limb ischaemia //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2020. – Т. 59. – №. 2. – С. 169-170. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.07.032.

6. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020; 59: , 173 – 218; https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

7. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruns N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. J Am Coll Cardiol. 2018.

8. Ljungman C, Adami HO, Bergqvist D, Sparen P, Bergström R. Risk factors for early lower limb loss after embolectomy for acute arterial occlusion: a population-based case-control study. Br J Surg. 1991;78(12):1482-1485. doi:10.1002/bjs.1800781224.

9. Gandini R, Merolla S, Chegai F, Del Giudice C, Stefanini M, Pampana E. Foot embolization during limb salvage procedures in critical limb ischemia patients successfully managed with mechanical thromboaspiration: a technical note. J Endovasc Ther. 2015;22(04):558–563.].

10. Acar R D, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. SAGE Open Med. 2013;1:2.05031211351611E.

11. Lau J F, Weinberg M D, Olin J W. Peripheral artery disease. Part 1: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. Nat Rev Cardiol. 2011;8(07):405–418.

12. Hess C N, Huang Z, Patel M R. Acute limb ischemia in peripheral artery disease. Circulation. 2019;140(07):556–565.

13. Creager M A, Kaufman J A, Conte M S. Clinical practice. Acute limb ischemia. N Engl J Med. 2012;366(23):2198–2206.

14. Hess C N, Rogers R K, Wang T Y. Major adverse limb events and 1-year outcomes after peripheral artery revascularization. J Am Coll Cardiol. 2018;72(09):999–1011.

15. Grip O. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. Br.J.Surg. 2018105(12):1598-1606.

16. Darwood R. Acute limb ischaemia. Available at: www. rcemlearning.co.uk/references/acute-limb-ischaemia (accessed 21 August 2019).

17. Enezate TH, Omran J, Mahmud E, et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(3):264-271. doi:10.21037/cdt.2017.03.03.

18. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention [published correction appears in Circulation. 2015 Nov 10;132(19):e234]. Circulation. 2015;132(19):1805-1815.

19. Natarajan B,Patel P, Mukherjee F. Acute Lower Limb Ischemia - Etiology, Pathology, and Management. Int J Angiol. 2020;29:168–174.DOI https://doi.org/10.1055/s-0040-1713769.

20. Behrendt C-A, Seiffert M, Gerloff C, L'Hoest H, Acar L,Thomalla G. How Does SARS-CoV-2 Infection Affect Survival of Emergency Cardiovascular Patients? A Cohort Study From a German Insurance Claims Database. Eur J Vasc Endovasc Surg (2021) 62(1), 119-125. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.03.006.

21. Винокуров И.А. Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2932. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2932.

22. Острая артериальная непроходимость. В кн. Клиническая хирургия: национальное руководство. Том 3. Под редакцией Савельева В.С., Кириенко А.И. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 95: 830–914.

23. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш,, Золкин В.Н. Острая артериальная непроходимость В кн. Клиническая ангиология/ под ред А.В.Покровского. М.:Медицина,2004. С. 596- 623.

24. Синявин Г.В., Винокуров И.А., Мнацаканян Г.В., Белов Ю.В. Эпидемиология и патогенез острой ишемии нижних конечностей Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2019, Т. 12, No4, с. 291-295https://doi.org/10.17116/kardio201912041291.

25. Сорока В., Нохрин С., Магамедов И. Основные механизмыострой тромбоэмбологенной ишемии нижних конечностей.Российский биомедицинский журнал. 2015;16(4):12-14.

26. Савельев В.С., Затевахин И.И., Степанов Н.В. Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей.М.:Медицина.1987-304с.

27. Кошкин В.М.,Каралкин А.В., Насташева О.Д., Кошкина И.В., Зимин В.Р., Сергеева Н.А. Феномен реактивной гиперемии в клинической практике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. 11; 3 (43): 45-50.

28. Феномен реактивной гиперемии в клинической практике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. 11; 3 (43): 45-50.

29. Natarajan B,Patel P, Mukherjee F. Acute Lower Limb Ischemia - Etiology, Pathology, and Management. Int J Angiol. 2020;29:168–174.DOI https://doi.org/10.1055/s-0040-1713769.

30. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia N Engl J Med . 2012;366(23):2198-206. doi: 10.1056/NEJMcp1006054.

31. Davies B., Braithwaite B.D., Birch P.A., Poskitt K.R., Heather B.P., Earnshaw JJ Acute leg ischaemia in Gloucestershire. Br J Surg 1997;84 (4):504-508 https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02601.x.

32. Eyers P, Earnshaw JJ. Acute non-traumatic arm ischaemia .British Journal of Surgery, 1998;85 (10):1340–1346, https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00884.x.

33. Dryjski M, Swedenborg J. Acute ischemia of the extremities in a metropolitan area during one year. J Cardiovasc Surg (Torino). 1984;25(6):518-522.

34. Christer Ljungman, Lars Holmberg, David Bergqvist, Reinhold Bergström, Hans-Olov Adami, Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischaemia. Time trends in a defined Swedish population, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Volume 11, Issue 2, 1996, Pages 176-182, ISSN 1078-5884, https://doi.org/10.1016/S1078-5884(96)80048-7.

35. Korabathina R, Weintraub AR, Price LL, et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. Circulation. 2013;128(2):115-121. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003543.

36. Baril D. T., Ghosh K., Rosen A. B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population //Journal of vascular surgery. – 2014. – Т. 60. – №. 3. – С. 669-677. e2.

37. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A Åkeson, J, Björck M, Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion, British Journal of Surgery, Volume 101, Issue 9, August 2014, Pages 1105 -1112, https://doi.org/10.1002/bjs.9579.

38. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A, Åkeson J, M Björck, Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion, British Journal of Surgery, Volume 101, Issue 9, August 2014, Pages 1105 -1112, https://doi.org/10.1002/bjs.9579.

39. Grip O., Wanhainen A., Acosta S., Björck M., Long-term Outcome after Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischaemia, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Volume 53, Issue 6, 2017, Pages 853-861, ISSN 1078-5884, https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.02.003].

40. Bath J, Kim RJ, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Contemporary trends and outcomes of thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. Vascular. 2019;27(1):71-77. doi:10.1177/1708538118797782.

41. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A Åkeson, J, Björck M, Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion, British Journal of Surgery, Volume 101, Issue 9, August 2014, Pages 1105 -1112, https://doi.org/10.1002/bjs.9579.

42. Национальные рекомендации по ведению больных с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ.Москва,2013.68с.

43. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997;26: 517-538.

44. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020; 59: , 173 – 218. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

45. Callum K, Bradbury A. ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia. BMJ 2000;320(7237):764–767.

46. Olinic D-M, Stanek A, Tătaru D-A, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. J Clin Med 2019;8(08):1215.

47. Dieter R, Dieter RA III, Dieter RA III, Nanjundappa A, eds. Critical Limb Ischemia Acute and Chronic. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.

48. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,upper and lower extremity arteries endorsedby: theEuropeanStroke Organization (ESO)The Task Force for theDiagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39(09):763–816.

49. Natarajan B, Patel P, Mukherjee A. Acute Lower Limb Ischemia - Etiology, Pathology, and Management.Int J Angiol 2020;29:168–174.

50. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2020;59(2):173-218. doi:10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

51. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 2010;105(4):502-510. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.018.

52. Preuss A, Elgeti T, Hamm B, Werncke T. Extravascular incidental findings in run-off CT angiography in patients with acute limb ischaemia: incidence and clinical relevance. Clin Radiol 2015;70: 622e9.

53. Björck M. и др. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia: 2 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Elsevier, 2020. Т. 59, № 2. С. 173–218.

54. Grip O, Wanhainen A, Michaëlsson K, Lindhagen L, Björck M, Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia, British Journal of Surgery, Volume 105, Issue 12, November 2018, Pages 1598–1606, https://doi.org/10.1002/bjs.10954.

55. Santistevan JR. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach. Emerg Med Clin North Am 2017;35:889e909.

56. Fluck F, Augustin AM, Bley T, Kickuth R. Current Treatment Options in Acute Limb Ischemia. RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2020;192(4):319-326. doi:10.1055/a-0998-4204.

57. Pahuja M, Ranka S, Chehab O, et al. Incidence and clinical outcomes of bleeding complications and acute limb ischemia in STEMI and cardiogenic shock. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;97(6):1129-1138. doi:10.1002/ccd.29003.

58. Nicolajsen CW, Dickenson MH, Budtz-Lilly J, Eldrup N. Frequency of cancer in patients operated on for acute peripheral arterial thrombosis and the impact on prognosis. Journal of Vascular Surgery. 2015;62(6):1598-1606. doi:10.1016/j.jvs.2015.06.223.

59. Currie IS, Wakelin SJ, Lee AJ, Chalmers RT. Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute lower limb ischemia. Journal of Vascular Surgery. 2007;45(4):733-739. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.050.

60. Watson JDB, Gifford SM, Clouse WD. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage. Seminars in Vascular Surgery. 2014;27(3-4):176-181. doi:10.1053/j.semvascsurg.2015.01.007.

61. Bjorck M, Beiles B, Menyhei G, Thomson I, Wigger P, Venermo M, et al. Editor's Choice: Contemporary treatment of popliteal artery aneurysm in eight countries: A Report from the Vascunet collaboration of registries. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47:164e71.

62. Weiss CR, Azene EM, Majdalany BS, AbuRahma AF, Collins JD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sudden Onset of Cold, Painful Leg. J Am Coll Radiol 2017;14:S307e13.

63. Fowkes F Gerald R *, Rudan Diana *, Rudan Igor *, Aboyans Victor, Denenberg Julie O, McDermott Mary M, Norman Paul E, Sampson Uchechukwe K A, Williams Linda J, Mensah George A, Criqui Michael H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Published Online August 1, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(13)61249-0.

64. Спиридонов А.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Ультразвуковая диагностика патологии артерий нижних конечностей: Учебно-метод. руководство. М.: Спектромед; 1996.

65. Шумилина М.В., Аракелян В. С. Алгоритм неинвазивной диагностики при ишемии нижних конечностей. Учебно-методическое пособие. Москва.: НМИЦ ССХ им. АН Бакулева МЗ РФ; 2019.- 46с. 46. ISBN: 978-5-7982-0396-3. УДК: 616.137-005.4-089.819.

66. Шумилина, М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов.М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2012.

67. ESUR Guidelines on Contrast Agents. Available at: http://www. esur-cm.org/index.php/b-renal-adverse-reactions-2. (Accessed 21 August 2019).

68. Zlatanovic P, Koncar I, Dragas M, Ilic N, Sladojevic M, Mutavdzic P, et al. Combined impact of chronic kidney disease and contrast induced acute kidney injury on long-term outcomes in patients with acute lower limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2018;56:78e86.

69. Madhuripan N, Mehta P, Smolinski SE, Njuguna N. Computed tomography angiography of the extremities in emergencies. Semin Ultrasound CT MR 2017;38:357e69.

70. Jens S, Koelemay MJ, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic perfor- mance of computed tomography angiography and contrast- enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2013;23:3104e14.

71. Jens S, Kerstens MK, Legemate DA, Reekers JA, Bipat S, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial injury due to trauma: a sys- tematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;46:329e37.

72. Jakubiak A, Waliszewska M, Guzin ski M, Sasiadek M. The value Î of 64-detector computed tomography angiography as a diag- nostic method during emergency service in acute lower limbs ischemia. Polish J Radiol 2009;74:37e41.

73. Crawford JD, Perrone KH, Jung E, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta GL. Arterial duplex for diagnosis of peripheral arterial emboli. J Vasc Surg 2016;64:1351e6.

74. Collins R, Cranny G, Burch J, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme www.hta.ac.uk. Health Technology Assessment. 2007;11(20). http://www.hta.ac.uk.

75. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;301(4):415-424. doi:10.1001/JAMA.301.4.415.

76. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemin JP, Luciani A. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: Comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. American Journal of Roentgenology. 2005;185(6):1641-1650. doi:10.2214/AJR.04.1111.

77. Sultan S, Tawfick W, Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia. Journal of Vascular Surgery. 2013;57(4):1038-1045. doi:10.1016/j.jvs.2012.10.005.

78. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. Ann Intern Med. 2010;153(5):325-334. doi:10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00007.

79. Heijenbrok-Kal MH, Kock MCJM, Hunink MGM. Lower extremity arterial disease: Multidetector CT angiography - Meta-analysis. Radiology. 2007;245(2):433-439. doi:10.1148/radiol.2451061280.

80. Riambau V, Bockler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Editor's choice e Management of descending thoracic aorta diseases: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2017;53:4e52.

81. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter directed thrombolysis protocols for periph- eral arterial occlusions: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2019;57:667e75.

82. Janzing H. и др. Chylothorax after blunt chest trauma: 1 // ACTA Chir. Belg. 1992. Т. 92, № 1. С. 26–27.

83. Ulmer T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg: are clinical findings predictive of the disorder? // J. Orthop. Trauma. 2002. Т. 16, № 8. С. 572–577.

84. Lappalainen H. и др. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up // Crit. Care Med. 2002. Т. 30, № 10. С. 2212–2215.
85. Ward M.M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis // Arch. Intern. Med. 1988. Т. 148, № 7. С. 1553–1557.
86. Bhat T.M., Afari M.E., Garcia L.A. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2016. Т. 14, № 7. С. 871–875.
87. Bhutta H. и др. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study // Vasc. Endovascular Surg. 2011. Т. 45, № 3. С. 227–231.
88. Gerhard-Herman M.D. и др. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. American Heart Association, 2017. Т. 135, № 12. С. e726–e779.
89. Gourgiotis S. и др. Acute limb compartment syndrome: a review // J. Surg. Educ. 2007. Т. 64, № 3. С. 178–186.
90. McQueen M.M., Court-Brown C.M. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression // J. Bone Joint Surg. Br. 1996. Т. 78, № 1. С. 99–104.
91. Williams P.R., Russell I.D., Mintowt-Czyz W.J. Compartment pressure monitoring--current UK orthopaedic practice // Injury. 1998. Т. 29, № 3. С. 229–232.
92. Prayson M.J. и др. Baseline compartment pressure measurements in isolated lower extremity fractures without clinical compartment syndrome // J. Trauma. 2006. Т. 60, № 5. С. 1037–1040.
93. Papalambros E.L. и др. Prophylactic fasciotomy of the legs following acute arterial occlusion procedures // Int. Angiol. J. Int. Union Angiol. 1989. Т. 8, № 3. С. 120–124.
94. Orrapin S. и др. Predictive Factors for Post-Ischemic Compartment Syndrome in Non-Traumatic Acute Limb Ischemia in a Lower Extremity // Ann. Vasc. Dis. 2017. Т. 10, № 4. С. 378–385.
95. Deguara J. и др. Upper limb ischemia: 20 years experience from a single center // Vascular. 2005. Т. 13, № 2. С. 84–91.
96. Kayssi A. и др. The spectrum and management of noniatrogenic vascular trauma in the pediatric population // J. Pediatr. Surg. 2018. Т. 53, № 4. С. 771–774.
97. Stonebridge P.A. и др. Acute ischaemia of the upper limb compared with acute lower limb ischaemia; a 5-year review // Br. J. Surg. 1989. Т. 76, № 5. С. 515–516.

98. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997;26: 517-538.

99. Aboyans V. и др. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): 9 // Eur. Heart J. 2018. Т. 39, № 9. С. 763–816.

100. Clair D., Shah S., Weber J. Current state of diagnosis and management of critical limb ischemia // Curr. Cardiol. Rep. 2012. Т. 14, № 2. С. 160–170.

101. Chisari A. и др. Upper limb ischemia from arterial thromboembolism: a comprehensive review of incidence, etiology, clinical aspects, diagnostic tools, treatment options and prognosis // Minerva Cardioangiol. 2016. Т. 64, № 6. С. 625–634.

102. Dabbous M.K., Sakr F.R., Malaeb D.N. Anticoagulant therapy in pediatrics // J. Basic Clin. Pharm. 2014. Т. 5, № 2. С. 27–33.

103. Lazarides M.K. и др. Operative and nonoperative management of children aged 13 years or younger with arterial trauma of the extremities // J. Vasc. Surg. 2006. Т. 43, № 1. С. 72–76.

104. Campbell W.B. и др. Non-operative treatment of advanced limb ischaemia: the decision for palliative care // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2000. Т. 19, № 3. С. 246–249.

105. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,upper and lower extremity arteries endorsedby: theEuropeanStroke Organization (ESO)The Task Force for theDiagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39(09):763–816.

106. Alonso-Coello P. и др. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Т. 141, № 2, Supplement. С. e669S-e690S.

107. Jivegård L. и др. Acute lower limb ischemia: failure of anticoagulant treatment to improve one-month results of arterial thromboembolectomy. A prospective randomized multi-center study // Surgery. 1991. Т. 109, № 5. С. 610–616.
108. Wang S.K. и др. Perioperative Outcomes are Adversely Affected by Poor Pretransfer Adherence to Acute Limb Ischemia Practice Guidelines // Ann. Vasc. Surg. 2018. Т. 50. С. 46–51.
109. Linkins L.-A. и др. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Т. 141, № 2, Supplement. С. e495S-e530S.
110. Berridge D.C., Hopkinson B.R., Makin G.S. Acute lower limb arterial ischaemia: a role for continuous oxygen inhalation // Br. J. Surg. 1989. Т. 76, № 10. С. 1021–1023.
111. Mangiafico R.A., Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions // Curr. Vasc. Pharmacol. 2011. Т. 9, № 6. С. 658–676.
112. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Т. 324, № 7329. С. 71–86.
113. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration и др. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet Lond. Engl. 2009. Т. 373, № 9678. С. 1849–1860.
114. Kumbhani D.J. и др. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry // Eur. Heart J. 2014. Т. 35, № 41. С. 2864–2872.
115. Bedenis R. и др. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. № 2. С. CD000535.
116. Perk J. и др. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. 2012. Т. 33, № 13. С. 1635–1701.
117. Rooke T.W. и др. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Т. 58, № 19. С. 2020–2045.

118. Stone N.J. и др. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Т. 63, № 25 Pt B. С. 2889–2934.

119. Björck M. и др. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Elsevier, 2020. Т. 59, № 2. С. 173–218.

120. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet Lond. Engl. 1996. Т. 348, № 9038. С. 1329–1339.

121. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // Lancet Lond. Engl. 2002. Т. 360, № 9326. С. 7–22.

122. Hirsch A.T., Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease // Lancet Lond. Engl. 2013. Т. 382, № 9901. С. 1312–1314.

123. Momsen A.H. и др. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2009. Т. 38, № 4. С. 463–474.

124. Liang N.L. и др. Comparative effectiveness of anticoagulation on midterm infrainguinal bypass graft patency // J. Vasc. Surg. 2017. Т. 66, № 2. С. 499-505.e2.

125. Elliott J.P. и др. Arterial embolization: problems of source, multiplicity, recurrence, and delayed treatment // Surgery. 1980. Т. 88, № 6. С. 833–845.

126. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation // Stroke. 1990. Т. 21, № 1. С. 4–13.

127. Ljungman C, Adami HO, Bergqvist D, Sparen P, Bergström R. Risk factors for early lower limb loss after embolectomy for acute arterial occlusion: a population-based case-control study. Br J Surg. 1991;78(12):1482-1485. doi:10.1002/bjs.1800781224.

128. Campbell W.B., Ridler B.M.F., Szymanska T.H. Two-year Follow-up After Acute Thromboembolic Limb Ischaemia: the Importance of Anticoagulation // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2000. Т. 19, № 2. С. 169–173.

129. Gómez-Outes A. и др. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups // Thrombosis. 2013. Т. 2013. С. 640723.

130. De Haro J. и др. Meta-analysis and adjusted indirect comparison of direct oral anticoagulants in prevention of acute limb ischemia in patients with atrial fibrillation // Curr. Med. Res. Opin. Taylor & Francis, 2016. Т. 32, № 6. С. 1167–1173.
131. Robinson T. и др. Audit of anticoagulation after embolectomy for acute ischaemia // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2009. Т. 91, № 6. С. 470–472.
132. Anand S.S. и др. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Lond. Engl. 2018. Т. 391, № 10117. С. 219–229.
133. Morrow D.A. и др. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial // Am. Heart J. 2009. Т. 158, № 3. С. 335-341.e3.
134. Bonaca M.P. и др. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2020. Т. 382, № 21. С. 1994–2004.
135. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A, Åkeson J, M Björck, Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion, British Journal of Surgery, Volume 101, Issue 9, August 2014, Pages 1105 -1112, https://doi.org/10.1002/bjs.9579.
136. Baril D. T., Ghosh K., Rosen A. B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population //Journal of vascular surgery. – 2014. – Т. 60. – №. 3. – С. 669-677. e2.
137. Downey C. и др. An algorithmic approach to the management of limb ischemia in infants and young children // Plast. Reconstr. Surg. 2013. Т. 131, № 3. С. 573–581.
138. Enezate TH, Omran J, Mahmud E, et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(3):264-271. doi:10.21037/cdt.2017.03.03.
139. Taha A.G. и др. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia // J. Vasc. Surg. 2015. Т. 61, № 1. С. 147–154.
140. Davis F.M. и др. Early Outcomes following Endovascular, Open Surgical, and Hybrid Revascularization for Lower Extremity Acute Limb Ischemia // Ann. Vasc. Surg. 2018. Т. 51. С. 106–112.
141. de Donato G. и др. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia: 3 // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 59, № 3. С. 729–736.

142. Forbes T.L., DeRose G., Harris K.A. Is long-term anticoagulation after acute thromboembolic limb ischemia always necessary? // Can. J. Surg. J. Can. Chir. 2002. Т. 45, № 5. С. 337–340.

143. Fogarty T.J. и др. A method for extraction of arterial emboli and thrombi // Surg. Gynecol. Obstet. 1963. Т. 116. С. 241–244.

144. Pemberton M. и др. The Surgical Management of Acute Limb Ischaemia due to Native Vessel Occlusion // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1999. Т. 17, № 1. С. 72–76.

145. Lipsitz E.C., Veith F.J. Fluoroscopically assisted thromboembolectomy: should it be routine? // Semin. Vasc. Surg. 2001. Т. 14, № 2. С. 100–106.

146. Kempe K. и др. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 60, № 3. С. 702–707.

147. Wyffels P.L., DeBord J.R. Increased limb salvage. Distal tibial/peroneal artery thrombectomy/embolectomy in acute lower extremity ischemia // Am. Surg. 1990. Т. 56, № 8. С. 468–475.

148. Mahmood A. и др. Microtibial embolectomy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2003. Т. 25, № 1. С. 35–39.

149. Morris-Stiff G. и др. Update Experience of Surgery for Acute Limb Ischaemia in a District General Hospital – Are We Getting Any Better? // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2009. Т. 91, № 8. С. 637–640.

150. de Donato G. и др. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 59, № 3. С. 729–736.

151. Morris-Stiff G., Lewis M.H. Surgical treatment of acute limb iscahemia in the presence of malignancy // Int. J. Surg. 2010. Т. 8, № 3. С. 233–235.

152. Baril D.T. и др. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2013. Т. 58, № 4. С. 949–956.

153. Conte M.S. и др. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia // J. Vasc. Surg. 2019. Т. 69, № 6S. С. 3S-125S.e40.

154. Soden P.A. и др. Regional variation in patient selection and treatment for lower extremity vascular disease in the Vascular Quality Initiative // J. Vasc. Surg. 2017. Т. 65, № 1. С. 108–118.

155. Marqués de Marino P. и др. Results of Infrainguinal Bypass in Acute Limb Ischaemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2016. Т. 51, № 6. С. 824–830.

156. Grego F. и др. Popliteal-to-Distal Bypass for Limb Salvage // Ann. Vasc. Surg. 2004. Т. 18, № 3. С. 321–328.

157. Jungi S. и др. Limb Salvage by Open Surgical Revascularisation in Acute Ischaemia due to Thrombosed Popliteal Artery Aneurysm // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2019. Т. 57, № 3. С. 393–398.

158. Kropman R.H.J. и др. Clinical outcome of acute leg ischaemia due to thrombosed popliteal artery aneurysm: systematic review of 895 cases // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2010. Т. 39, № 4. С. 452–457.

159. Cervin A. и др. Treatment of Popliteal Aneurysm by Open and Endovascular Surgery: A Contemporary Study of 592 Procedures in Sweden // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2015. Т. 50, № 3. С. 342–350.

160. Huang Y. и др. Outcomes of endovascular and contemporary open surgical repairs of popliteal artery aneurysm // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 60, № 3. С. 631-638.e2.

161. Phair A. и др. Meta-analysis of posterior versus medial approach for popliteal artery aneurysm repair // J. Vasc. Surg. 2016. Т. 64, № 4. С. 1141-1150.e1.

162. Zaraca F. и др. Routine Versus Selective Use of Intraoperative Angiography During Thromboembolectomy for Acute Lower Limb Ischemia: Analysis of Outcomes // Ann. Vasc. Surg. 2010. Т. 24, № 5. С. 621–627.

163. Balaz P. и др. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease // Vasa. Hogrefe AG, 2013. Т. 42, № 4. С. 292–300.

164. Argyriou C. и др. Hybrid Revascularization Procedures in Acute Limb Ischemia // Ann. Vasc. Surg. 2014. Т. 28, № 6. С. 1456–1462.

165. Investigators T.S. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity // Ann Surg. Т. 220. С. 251–268.

166. Comerota A.J. и др. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts // Am. J. Surg. 1996. Т. 172, № 2. С. 105–112.

167. Ouriel K., Veith F.J. Acute lower limb ischemia: determinants of outcome // Surgery. 1998. Т. 124, № 2. С. 336–341; discussion 341-342.

168. Vakhitov D. и др. Survival of Patients and Treatment-Related Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischemia // Ann. Vasc. Surg. 2019. Т. 55. С. 251–259.

169. Byrne R.M. и др. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 59, № 4. С. 988–995.

170. Kashyap V.S. и др. Endovascular therapy for acute limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2011. Т. 53, № 2. С. 340–346.

171. Grip O, Wanhainen A, Michaëlsson K, Lindhagen L, Björck M, Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia, British Journal of Surgery, Volume 105, Issue 12, November 2018, Pages 1598–1606, https://doi.org/10.1002/bjs.10954.

172. Lurie F., Vaidya V., Comerota A.J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of initial treatment strategies for nonembolic acute limb ischemia in real-life clinical settings // J. Vasc. Surg. 2015. Т. 61, № 1. С. 138–146.

173. Falkowski A. и др. Safety and Efficacy of Ultra-high-dose, Short-term Thrombolysis with rt-PA for Acute Lower Limb Ischemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2013. Т. 46, № 1. С. 118–123.

174. Braithwaite B.D. и др. Peripheral thrombolysis for acute-onset claudication. Thrombolysis Study Group // Br. J. Surg. 1999. Т. 86, № 6. С. 800–804.

175. Korn P. и др. Thrombolysis for native arterial occlusions of the lower extremities: Clinical outcome and cost // J. Vasc. Surg. 2001. Т. 33, № 6. С. 1148–1157.

176. Acosta S., Kuoppala M. Update on intra-arterial thrombolysis in patients with lower limb ischemia // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2015. Т. 56, № 2. С. 317–324.

177. Kuoppala M., Åkeson J., Acosta S. Outcome after thrombolysis for occluded endoprosthesis, bypasses and native arteries in patients with lower limb ischemia // Thromb. Res. 2014. Т. 134, № 1. С. 23–28.

178. Braithwaite B.D. и др. Prospective randomized trial of high-dose bolus versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia. Thrombolysis Study Group // Br. J. Surg. 1997. Т. 84, № 5. С. 646–650.

179. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion--a consensus document // J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR. 2003. Т. 14, № 9 Pt 2. С. S337-349.

180. Marquis-Gravel G. и др. Ultrasound guidance versus anatomical landmark approach for femoral artery access in coronary angiography: A randomized controlled trial and a meta-analysis // J. Intervent. Cardiol. 2018. Т. 31, № 4. С. 496–503.

181. Stone P.A., Campbell J.E. Complications related to femoral artery access for transcatheter procedures // Vasc. Endovascular Surg. 2012. Т. 46, № 8. С. 617–623.

182. Poorthuis M.H.F. и др. Plasma fibrinogen level as a potential predictor of hemorrhagic complications after catheter-directed thrombolysis for peripheral arterial occlusions // J. Vasc. Surg. 2017. Т. 65, № 5. С. 1519-1527.e26.

183. Berridge D.C. и др. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis // Br. J. Surg. 1991. Т. 78, № 8. С. 988–995.

184. Ebben H.P. и др. Low-dose Thrombolysis for Thromboembolic Lower Extremity Arterial Occlusions is Effective Without Major Hemorrhagic Complications // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2014. Т. 48, № 5. С. 551–558.
185. Ebben H.P. и др. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2019. Т. 57, № 5. С. 667–675.
186. Darwood R. и др. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Т. 8. С. CD002784.
187. Wang J.C., Kim A.H., Kashyap V.S. Open surgical or endovascular revascularization for acute limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2016. Т. 63, № 1. С. 270–278.
188. Kuoppala M. и др. Risk factors for haemorrhage during local intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia // J. Thromb. Thrombolysis. 2011. Т. 31, № 2. С. 226–232.
189. Galland R.B. и др. Acute limb deterioration during intra-arterial thrombolysis // Br. J. Surg. 1993. Т. 80, № 9. С. 1118–1120.
190. Ouriel K. и др. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia // J. Vasc. Surg. 1994. Т. 19, № 6. С. 1021–1030.
191. Ouriel K., Veith F.J., Sasahara A.A. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators // N. Engl. J. Med. 1998. Т. 338, № 16. С. 1105–1111.
192. Grip O. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. Br.J.Surg. 2018105(12):1598-1606.
193. Grip O. и др. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion // Br. J. Surg. 2014. Т. 101, № 9. С. 1105–1112.
194. Ravn H., Björck M. Popliteal artery aneurysm with acute ischemia in 229 patients. Outcome after thrombolytic and surgical therapy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. 2007. Т. 33, № 6. С. 690–695.
195. Gabrielli R. и др. Outcome after preoperative or intraoperative use of intra-arterial urokinase thrombolysis for acute popliteal artery thrombosis and leg ischemia // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. Т. 63, № 2. С. 164–167.
196. Wagner H.J., Starck E.E. Acute embolic occlusions of the infrainguinal arteries: percutaneous aspiration embolectomy in 102 patients // Radiology. 1992. Т. 182, № 2. С. 403–407.

197. Kwok C.H.R. и др. Aspiration Thrombectomy versus Conventional Catheter-Directed Thrombolysis as First-Line Treatment for Noniatrogenic Acute Lower Limb Ischemia // J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR. 2018. Т. 29, № 5. С. 607–613.

198. Schrijver A.M. и др. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis and ultrasound-accelerated thrombolysis for arterial thromboembolic infrainguinal disease (DUET) // J. Endovasc. Ther. Off. J. Int. Soc. Endovasc. Spec. 2015. Т. 22, № 1. С. 87–95.

199. Shoenfeld N.A. и др. The Management of Early In Situ Saphenous Vein Bypass Occlusions // Arch. Surg. 1987. Т. 122, № 8. С. 871–875.

200. Cohen J.R. и др. Recognition and Management of Impending Vein-Graft Failure: Importance for Long-term Patency // Arch. Surg. 1986. Т. 121, № 7. С. 758–759.

201. Whittemore A.D. и др. Secondary Femoropopliteal Reconstruction // Ann. Surg. 1981. Т. 193, № 1. С. 35–42.

202. Bandyk D.F. и др. Therapeutic options for acute thrombosed in situ saphenous vein arterial bypass grafts // J. Vasc. Surg. 1990. Т. 11, № 5. С. 680–687.

203. Koraen L. и др. Thrombolysis for lower extremity bypass graft occlusion // J. Vasc. Surg. 2011. Т. 54, № 5. С. 1339–1344.

204. Crawford JD, Perrone KH, Wong VW, Mitchell EL, Azarbal AF, Liem TK, et al. A modern series of acute aortic occlusion. J Vasc Surg 2014;59:1044e50.

205. Hines G.L, Liu H.H. Acute Aortic Occlusion and Its Sequelae: Metabolic, Pathologic Etiology, and Management. // Cardiol Rev. 2021 Mar-Apr 01;29(2):57-61. doi: 10.1097/CRD.0000000000000313.

206. Meagher AP, Lord RS, Graham AR, Hill DA. Acute aortic occlu-sion presenting with lower limb paralysis. J Cardiovasc Surg 1991;32:643e7.

207. Robinson WP, Patel RK, Columbo JA, Flahive J, Aiello FA, Baril DT, et al. Contemporary management of acute aortic occlusion has evolved but outcomes have not significantly improved. Ann Vasc Surg 2016;34:178e86.

208. Grip O., Wanhainen A., Björck M. Time-trends and management of acute aortic occlusion: a 21-year experience. // Eur J Vasc Endovasc Surg 2019;58:690e6.

209. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 2010;362:1863e71.

210. Behrendt C.A., Dayama A., Debus E.S., Heidemann F., Matolo N.M., Kolbel T. Lower extremity ischemia after abdominal aortic aneurysm repair. // Ann Vasc Surg 2017;45:206e12.

211. Grip O., Wanhainen A., Bjorck M. Acute aortic occlusion. // Circulation 2019;139:292e4.

212. Gursoy M., Duygu E., Karabulut U., Çakir I., Hokenek A.F. Endovascular treatment of acute aortic occlusion with critical limb ischemia using an AngioJet device. // Ann Vasc Surg 2017;39:285.e1-3.

213. Jayakrishnan R., Yazicioglu C., Monareng T., Veller M.G. Endovascular treatment of an acutely thrombosed abdominal aortic aneurysm. // Ann Vasc Surg 2015;29:1455.e13-5.

214. Rolon S., Wood J.C., Mansukhani N.A., Hieb R.A., Malinowski M.,J., Lewis B.D., Brown K.R., Rossi P.J. Hybrid repair for acute aortic occlusion using aortobifemoral bypass and AngioVac thrombectomy // Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques, 2021. Vol. 7, № 3. P. 429-432. https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.05.003.

215. Grace P.A. Ischaemia-reperfusion injury // Br. J. Surg. 1994. Т. 81, № 5. С. 637–647.

216. de Franciscis S. и др. Biomarkers in post-reperfusion syndrome after acute lower limb ischaemia // Int. Wound J. 2016. Т. 13, № 5. С. 854–859.

217. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Матюшкин А.В. Глава 12. Острая артериальная непроходимость. с.183. В кн.: Савельев В.С., Кириенко А.И. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

218. Schmidt C.A.P. и др. Hypothermic, initially oxygen-free, controlled limb reperfusion for acute limb ischemia // Ann. Vasc. Surg. 2015. Т. 29, № 3. С. 560–572.

219. Cooper G.G. A method of single-incision, four compartment fasciotomy of the leg // Eur. J. Vasc. Surg. 1992. Т. 6, № 6. С. 659–661.

220. von Keudell A.G. и др. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome // Lancet Lond. Engl. 2015. Т. 386, № 10000. С. 1299–1310.

221. Rothenberg K.A. и др. Delayed Fasciotomy Is Associated with Higher Risk of Major Amputation in Patients with Acute Limb Ischemia // Ann. Vasc. Surg. 2019. Т. 59. С. 195–201.

222. Johnson S.B. и др. Clinical results of decompressive dermotomy-fasciotomy // Am. J. Surg. 1992. Т. 164, № 3. С. 286–290.

223. Kayssi A. и др. Management of acute limb ischemia in the pediatric population // J. Vasc. Surg. 2014. Т. 60, № 1. С. 106–110.

224. A Conservative Approach to Acute Upper Limb Ischemia // Vasc. Dis. Manag. 2010. Т. 7, № 11.

225. Wong V.W., Katz R.D., Higgins J.P. Interpretation of upper extremity arteriography: vascular anatomy and pathology [corrected] // Hand Clin. 2015. Т. 31, № 1. С. 121–134.

226. Zaraca F. и др. Routine Versus Selective Use of Intraoperative Angiography During Thromboembolectomy for Acute Lower Limb Ischemia: Analysis of Outcomes: 5 // Ann. Vasc. Surg. 2010. Т. 24, № 5. С. 621–627.

227. Hernandez-Richter T. и др. Acute ischemia of the upper extremity: long-term results following thrombembolectomy with the Fogarty catheter // Langenbecks Arch. Surg. 2001. Т. 386, № 4. С. 261–266.

228. Ueda T. и др. Endovascular Treatment Strategy Using Catheter-Directed Thrombolysis, Percutaneous Aspiration Thromboembolectomy, and Angioplasty for Acute Upper Limb Ischemia // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2017. Т. 40, № 7. С. 978–986.

229. Kim S.-K. и др. Acute Upper Limb Ischemia due to Cardiac Origin Thromboembolism: the Usefulness of Percutaneous Aspiration Thromboembolectomy via a Transbrachial Approach // Korean J. Radiol. 2011. Т. 12, № 5. С. 595–601.

230. Ouellette E.A., Kelly R. Compartment syndromes of the hand // J. Bone Joint Surg. Am. 1996. Т. 78, № 10. С. 1515–1522.

231. Mancia G., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // Eur. Heart J. — 2013; 34 (28): 2159-2219.

232. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 июня 2017 г. N 486н «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм» (с изменениями и дополнениями). [Электронный ресурс]. (URL: https://minjust.consultant.ru/files/36170).

233. Moroz A., Flanagan S. R., and Zaretsky H. Medical aspects of disability for the rehabilitation professional New York, NY : Springer Publishing Company, 814 pages.

234. Покровский А.В. и др. Отдаленные результаты аорто-бедренных реконструкций у больных сахарным диабетом 2 типа // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2010. — Т. 16 — № 1. — С. 48-53.

235. Курдыбайло С.Ф., Яхонтова В.Г. Средства повышения двигательных возможностей инвалидов после ампутации конечностей // Травматология и ортопедия России. – 1994. - No1. – С. 16-24.

236. Лечебная физическая культура: учебник для студ. высш. учеб. завед. /[С.Н. Попов, Н.М. Валеев., Т.С. Гарасева и др.]; под ред. С.Н. Попова. – 5-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 416 с.

237. Лечебная физическая культура: учебное пособие /В.А. Епифанов – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – С. 468 – 475.

238. Мухін В.М. Фізична реабілітація /В.М. Мухін. – Київ: Олімпійська література, 2005. – С. 203-219.

239. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М. 2019. Электронный документ. URL: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf?ysclid=l21m387fgz.

240. Hiatt W.R. et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease // Circulation. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 1990. Vol. 81, No 2. P. 602–609.

241. Parmenter B.J., Dieberg G., Smart N.A. Exercise Training for Management of Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Sport. Med. Springer Nature, 2014. Vol. 45, No 2. P. 231–244.

242. Pilz M. et al. Evaluation of 6- and 12-month supervised exercise training on strength and endurance parameters in patients with peripheral arterial disease // Wien. Klin. Wochenschr. Springer Nature, 2014. Vol. 126, No 11–12. P. 383–389.

243. Regensteiner J.G. Exercise in the Treatment of Claudication: Assessment and Treatment of Functional Impairment // Vasc. Med. SAGE Publications, 1997. Vol. 2, No 3. P. 238–242.

244. Regensteiner J.G., Steiner J.F., Hiatt W.R. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease // J. Vasc. Surg. Elsevier BV, 1996. Vol. 23, No 1. P. 104–115.

245. Stewart K.J. et al. Exercise Training for Claudication // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2002. Vol. 347, No 24. P. 1941–1951.

246. Brenner I., Parry M., Brown C.A. Exercise Interventions for Patients with Peripheral Arterial Disease: A Review of the Literature // Phys. Sportsmed. Informa UK Limited, 2012. Vol. 40, No 2. P. 41–55.

247. Corra U. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitat // Eur. Heart J. Oxford University Press (OUP), 2010. Vol. 31, No 16. P. 1967–1974.

248. Fokkenrood H.J.P. et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. // Cochrane database Syst. Rev. 2013. No 8. P. 5263.

249. Murphy T.P. et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: The CLEVER study // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, No 10. P. 999–1009.

250. Murphy T.P., Cutlip D.E., Regensteiner J.G. Supervised Exercise Versus Primary Stenting for Claudication Resulting From Aortoiliac Peripheral Artery Disease: Six-Month Outcomes From the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) Study // J. Vasc. Surg. Elsevier BV, 2012. Vol. 55, No 3. P. 886–887.

251. Мятыга Д. С. Восстановительное лечение средствами лечебной физической культуры после ампутаций нижних конечностей // Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2009. №5.).

252. Мухін В.М. Фізична реабілітація /В.М. Мухін. – Київ: Олімпійська література, 2005. – С. 203-219.Мухін В.М. Фізична реабілітація /В.М. Мухін. – Київ: Олімпійська література, 2005. – С. 203-219.

253. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерпия. Атеросклероз периферичпеских сосудов. М., Медицина, 2005, стр. 68-73.

254. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов: Руководство для врачей.— М., 2000.— 308 с.

255. Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней/Под ред. Л.А.Серебриной, Н.Н. Середюка, Л.Е. Михно. - Киев, 1995. - 528 с.

256. Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии. — М.: Медицина, 1989. - 384 с. Пономаренко Г.Н., Воробьев М.Г. Практическое руководство по физиотерапии. - СПб., 2005. - 416 с.

257. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2017;135:e726e79.

258. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893e962.

259. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.03.2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми. (злектронный ресурс). URL: https://alfastrahoms.ru/about-oms/normative-base/doc/prikaz-minzdrava-173n.pdf).

260. Heller S. и др. Percutaneous Mechanical Thrombectomy Using Rotarex® S Device in Acute Limb Ischemia in Infrainguinal Occlusions // BioMed Res. Int. 2017. Т. 2017. С. 2362769.

261. Freitas B. и др. Rotarex Mechanical Debulking in Acute and Subacute Arterial Lesions: 3 // Angiology. 2017. Т. 68, № 3. С. 233–241.

262. Campbell W.B., Ridler B.M.F., Szymanska T.H. Two-year Follow-up After Acute Thromboembolic Limb Ischaemia: the Importance of Anticoagulation: 2 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2000. Т. 19, № 2. С. 169–173.

263. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez- Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. Thrombosis 2013;2013:640723.

264. Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, Mussa F, Leers S, Fulton J, Pevec W, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. J Vasc Surg 2018;68:256e84.

265. Forbes T.L., DeRose G., Harris K.A. Is long-term anticoagulation after acute thromboembolic limb ischemia always necessary? 5 // Can. J. Surg. J. Can. Chir. 2002. Т. 45, № 5. С. 337–340.

266. Ansel GM, Botti Jr CF, Silver MJ. Treatment of acute limb ischemia with a percutaneous mechanical thrombectomy-based endovascular approach: 5-year limb salvage and survival results from a single center series. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:325e30.

267. Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Two-year follow-up after acute thromboembolic limb ischaemia: the importance of anticoagulation. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;19:169e73.

268. Ravn H, Wanhainen A, Bjorck M. Risk of new aneurysms after surgery for popliteal artery aneurysm. Br J Surg 2008;95:571e5.

269. Dawson I, van Bockel JH, Brand R, Terpstra JL. Popliteal artery aneurysms. Long-term follow-up of aneurysmal disease and results of surgical treatment. J Vasc Surg 1991;13:398e407.

270. Loftus IM, McCarthy MJ, Lloyd A, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Prevalence of true vein graft aneurysms: impli- cations for aneurysm pathogenesis. J Vasc Surg 1999;29:403e8.

271. Liang N.L. и др. Comparative effectiveness of anticoagulation on midterm infrainguinal bypass graft patency: 2 // J. Vasc. Surg. 2017. Т. 66, № 2. С. 499-505.e2.

272. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319e30.

273. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularization for peripheral arterial diseases. A consensus document from the European Society of Cardiology (ESC) working group on Aorta & Peripheral

Vascular Diseases and the European Society of Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2019;58:641e53.

274. Hanover T.M. и др. Safety and Efficacy of Reteplase for the Treatment of Acute Arterial Occlusion: Complexity of Underlying Lesion Predicts Outcome // Ann. Vasc. Surg. 2005. Т. 19, № 6. С. 817–822.

275. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. J Vasc Surg 2014;60:1565e71.

276. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2004;40:1158e65.

277. Hoel AW, Nolan BW, Goodney PP, Zhao Y, Schanzer A, Stanley AC, et al. Variation in smoking cessation after vascular operations. J Vasc Surg 2013;57:1338e44.

278. Schmit K. и др. Comparative Effectiveness Review of Antiplatelet Agents in Peripheral Artery Disease // J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis. 2014. Т. 3, № 6. С. e001330.

279. Belch J.J.F. и др. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial // J. Vasc. Surg. 2010. Т. 52, № 4. С. 825–833, 833.e1-2.

280. Cacoub P.P. и др. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // Eur. Heart J. 2009. Т. 30, № 2. С. 192–201.

281. Hiatt W.R. и др. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease // N. Engl. J. Med. 2017. Т. 376, № 1. С. 32–40.

282. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial // The Lancet. Elsevier, 2000. Т. 355, № 9201. С. 346–351.

283. Johnson W.C., Williford W.O., Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study // J. Vasc. Surg. 2002. Т. 35, № 3. С. 413–421.

284. Monaco M. и др. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients // J. Vasc. Surg. 2012. Т. 56, № 1. С. 96–105.

285. Aung P.P. и др. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 4. С. CD000123.

286. Kalinowski M. и др. Mid-term follow-up after percutaneous hydrodynamic thrombectomy in lower limb ischemia: initial experience with two-dimensional MR imaging and three-dimensional MR angiography // J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR. 2000. Т. 11, № 6. С. 747–753.

287. Davies A.H. и др. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST) // Circulation. 2005. Т. 112, № 13. С. 1985–1991.

288. Tinder C.N. и др. Efficacy of duplex ultrasound surveillance after infrainguinal vein bypass may be enhanced by identification of characteristics predictive of graft stenosis development // J. Vasc. Surg. 2008. Т. 48, № 3. С. 613–618.

289. Abu Dabrh A.M. и др. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts // J. Vasc. Surg. 2017. Т. 66, № 6. С. 1885-1891.e8.

290. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014; 20 (3): 17-22.

291. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Приказ от 15 ноября 2012 г. N 918Н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Электронный документ. URL: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-prikaz-n918n-ot15112012-h2008385/.

292. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 01.11.2004 N 179 (ред. от 30.01.2012) Об утверждении Порядка оказания скорой медицинской помощи. Электронных документ. URL: https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-01112004-n-179.

293. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 02.08.2010 N 586н О внесении изменений в Порядок оказания скорой медицинской помощи, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 ноября 2004 г. N 179. Электронный документ. URL: https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-02082010-n-586n/.

294. Rutherford R. B., Baker J. D., Ernst C., Johnston K.W, Porter J. M., Ahn S., Jones D. N., Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version, Journal of Vascular Surgery, Volume 26, Issue 3, 1997, Pages 517-538, ISSN 0741-5214, https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4.

295. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor’s choice e European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the

management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2019;57:8e93.

296. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2019;58. S1eS109.e33.

297. Björck M. и др. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia: 2 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Elsevier, 2020. Т. 59, № 2. С. 173–218.

298. Lim S. и др. Epidemiology, treatment, and outcomes of acute limb ischemia in the pediatric population // J. Vasc. Surg. 2018. Т. 68, № 1. С. 182–188.

299. Monagle P. и др. Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study // J. Paediatr. Child Health. 2008. Т. 44, № 1–2. С. 28–32.

300. Barmparas G. и др. Pediatric vs adult vascular trauma: a National Trauma Databank review // J. Pediatr. Surg. 2010. Т. 45, № 7. С. 1404–1412.

301. Matos J.M. и др. Evidence for nonoperative management of acute limb ischemia in infants // J. Vasc. Surg. 2012. Т. 55, № 4. С. 1156–1159.

302. Alexander J. и др. Ultrasound-guided femoral arterial access in pediatric cardiac catheterizations: A prospective evaluation of the prevalence, risk factors, and mechanism for acute loss of arterial pulse // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2016. Т. 88, № 7. С. 1098–1107.

303. Kulkarni S., Naidu R. Vascular ultrasound imaging to study immediate postcatheterization vascular complications in children // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2006. Т. 68, № 3. С. 450–455.

304. Knirsch W. и др. Femoral Arterial Thrombosis After Cardiac Catheterization In Infancy: Impact of Doppler Ultrasound for Diagnosis // Pediatr. Cardiol. 2013. Т. 34, № 3. С. 530–535.

305. Rizzi M. и др. Long-Term Outcome of Catheter-Related Arterial Thrombosis in Infants with Congenital Heart Disease // J. Pediatr. 2016. Т. 170. С. 181-187.e1.

306. Sadat U., Hayes P.D., Varty K. Acute Limb Ischemia in Pediatric Population Secondary to Peripheral Vascular Cannulation: Literature Review and Recommendations // Vasc. Endovascular Surg. 2015. Т. 49, № 5–6. С. 142–147.

307. Wang S.K. и др. Results of nonoperative management of acute limb ischemia in infants // J. Vasc. Surg. 2018. Т. 67, № 5. С. 1480–1483.

308. Lim S. и др. Epidemiology, treatment, and outcomes of acute limb ischemia in the pediatric population // J. Vasc. Surg. 2018. Т. 68, № 1. С. 182–188.

309. Lin P.H. и др. Surgical intervention for complications caused by femoral artery catheterization in pediatric patients // J. Vasc. Surg. 2001. Т. 34, № 6. С. 1071–1078.

310. Rizzi M. и др. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review // Thromb. Haemost. 2018. Т. 118, № 6. С. 1058–1066.

311. Griffin K.J. и др. The Pink Pulseless Hand: A Review of the Literature Regarding Management of Vascular Complications of Supracondylar Humeral Fractures in Children // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008. Т. 36, № 6. С. 697–702.

312. Wahlgren C.-M., Kragsterman B. Management and outcome of pediatric vascular injuries // J. Trauma Acute Care Surg. 2015. Т. 79, № 4. С. 563–567.

313. Gaskell P, Krisman AM: An auscultatory technique for measuring the digital blood pressure. Canad J Biochem Physiol 36: 883, 19583.

314. Lezack J.D., Carter S.A.: Systolic pressures in the extremities of man with special reference to the toes. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 48: 469, 1970.

315. Carter S.A., Lezack J.D.: Digital Systolic Pressures in the Lower Limb in Arterial Disease. Circulation. 1971., Vol. XLII, p. 905-914.

316. Conrad M.C., Green H.D.: Hemodynamics of large and small vessels in peripheral vascular disease. Circulation. 29: 847, 1964.

317. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diag- nosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. BMJ 2007;334:1257.

318. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Puggioni A, Shiferson A, Tran V, et al. Limitations of and lessons learned from clinical experience of 1,020 duplex arteriography. Vascular 2008;16:147e53.

319. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Матюшкин А.В. Глава 12. Острая артериальная непроходимость. с.183. В кн.: Савельев В.С., Кириенко А.И. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

320. O'Connell J.B., Rutherford R.B.: Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene. Semin. Vasc. Surg. 2009; 22(1), 5–9.

321. Plecha F.R., Pories W.J.: Intraoperative angiography in the immediate assessment of arterial reconstruction. Arch. Surg. 1972; 105(6), 902–907.

322. O'Connell J B, Quiñones-Baldrich W J. Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia. Semin Vasc Surg. 2009;22(01):10–16.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены экспертной группы (в алфавитном порядке):

1. Абугов С.А., профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минздрава России., Первый заместитель председателя Российского Научного Общества Специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член правления Московского общества кардиологов (РКО), член The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI);
2. Акчурин Р.С. академик РАН, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);
3. Алекян Б.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке и инновационным технологиям ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Председатель Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению;
4. Аракелян В.С., д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургии артериальной патологии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);
5. Белов Ю.В., академик РАН, директор института кардио-аортальной хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минздрава России, Вице-президент общества ангиологов России, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS), American Association for Thoracic Surgery (AATS);
6. Бредихин Р.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением сосудистой хирургии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань, член Исполнительного совета Ассоциации флебологов России (АФР), член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

7. Бондарчук Д.В., врач-рентгенолог Отдела экспертизы и качества НПКЦ ДиТ ДЗМ «Радиология Москвы», врач высшей категории, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ НМХЦ им. Н.И.Пирогова;

8. Бурлева Е.П., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет", член Исполнительного совета Ассоциации флебологов России (АФР), член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);

9. Вачев А.Н., профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии Самарского государственного медицинского университета;

10. Гавриленко А.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии сосудов ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минздрава России, член Российского общества хирургов (РОХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ); член Исполнительного совета Ассоциации флебологов России (АФР), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

11. Жолковский А.В., заведующий отделением сосудистой хирургии Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центра ФМБА России, член Российского научное общество интервенционных кардиоангиологов (РНОИК);

12. Ерошкин И.А., д.м.н., заведующий отделением РХМДиЛ военного госпиталя Одинцово (25 ЦВКГ РВСН);

13. Ерошенко А.В., к.м.н., рентгенхирург, сосудистый хирург, руководитель направления периферических интервенционных вмешательств клиники К+31, Москва, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);

14. Затевахин И.И., академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии педиатрического факультета ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент РОХ;

15. Завацкий В.В., заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУ НИИ СП им Джанелидзе, член РОАиСХ, РОХ, ESVS;

16. Золкин В.Н., профессор, д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

17. Имаев Т.Э., д.м.н., руководитель лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ;

18. Кавтеладзе З.А., профессор, д.м.н., заведующий отделением экстренной сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии ГКБ им. М.Е. Жадкевича;

19. Калинин Р.Е., д.м.н., профессор, член Исполнительного совета Ассоциации флебологов России (АФР), член Российского общества хирургов (РОХ), член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

20. Казаков Ю.И, профессор, д.м.н., заведующий отделением кардиохирургии (№2) ГБУЗ ТО ОКБ, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), председатель регионального отделения ассоциации флебологов России (АФР);

21. Карпенко А.А., профессор, д.м.н., Заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и гибридной хирургии института патологии кровообращения «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, член Ассоциации флебологов России (АФР), член Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ);

22. Курьянов П.С., руководитель городского центра диабетической стопы и хирургической инфекции, Городская больница им. Св. Георгия (Санкт-Петербург), член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);

23. Лобастов К.В. к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член различных российских и международных флебологических обществ (EVF, IUA, ESVS, АФР, СПВФ);

24. Максимов А.В., профессор, д.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии РКБ МЗ РТ, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

25. Матюшкин А.В., профессор, д.м.н., руководитель отделения сосудистой хирургии университетской клиники, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

26. Панков А.С., к.м.н., доцент, врач РХМДЛ отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "Клиническая больница N 1" УДП РФ, член АФР и CIRSE;

27. Петросян К.В., д.м.н., руководитель отдела рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, заведующий кафедрой рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института подготовки кадров

высшей квалификации и профессионального образования ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»;

28. Платонов С.А., к.м.н., руководитель отдела эндоваскулярной хирургии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» Санкт-Петербург, Россия.

29. Сапелкин С.В., профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, член Российского общества хирургов (РОХ), член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

30. Светликов А.В., д.м.н., руководитель Центра сосудистой хирургии КБ № 122 г. Санкт-Петербурга, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

31. Сокуренко Г.Ю., профессор, д.м.н., главный врач клиники № 2 ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

32. Сорока В.В., д.м.н., профессор, член Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);

33. Сучков И.А., профессор, д.м.н., президент Ассоциации флебологов России (АФР), член Российского общества хирургов (РОХ), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

34. Троицкий А.В., профессор, д.м.н., генеральный директор ФНКЦ ФМБА России, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS), член Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS);

35. Фокин А.А., профессор, д.м.н., заведующий кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

36. Фомин К.Н., к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», член правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

37. Хубулава Г.Г., академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой с клиникой; главный кардиохирург Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа РФ, член Российского общества хирургов

(РОХ), член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

38. Чарчян Э.Р., профессор РАН, член-корр. РАН, зав. отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минздрава России, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

39. Чернявский А.М., профессор, д.м.н., генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

40. Черных Н.А., сердечно-сосудистый хирург, заместитель руководителя МАСЦ в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ);

41. Чупин А.В., д.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, член Правления Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАиСХ), European Society for Vascular Surgery (ESVS);

42. Шиповский В.Н., профессор, д.м.н., заведующий рентгенохирургическим отделением городской клинической больницы имени Д.Д. Плетнёва;

43. Шумилина М.В., профессор, д.м.н., заведующий группой ультразвуковых исследований сердечно-сосудистой и органной патологии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров повышения квалификации и профессионального образования ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ, Москва.

Авторский коллектив (в алфавитном порядке):

- Аракелян В.С.
- Бурлева Е.П.
- Золкин В.Н.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А.
- Курьянов П.С.
- Матюшкин А.В.
- Панков А.С.
- Панов И.О.

- Платонов С.А.
- Сапелкин С.В.
- Черных Н.А.
- Шумилина М.В.

Ответственный исполнитель: Аракелян Валерий Сергеевич (Москва, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

Ответственный секретарь: Черных Николай Александрович (Москва, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки или другого конфликта интересов при составлении данных рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1.Врач - сердечно-сосудистый хирург;

2.Врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению;

3.Врач - хирург;

4.Врач ультразвуковой диагностики;

5.Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Рекомендации основаны на совокупном анализе доказательств, представленных в мировой литературе и полученных в результате клинического применения современных принципов и методов диагностики и лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Основные положения Рекомендаций ранжируются в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации". Рекомендации подготовлены в соответствии с Методическими рекомендациями по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

Таблица 8. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 9. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДЦ) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Таблица 10. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (ФЗ №323 от 21.11.2011);
2. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Приказ Минздрава России №918н от 15.11.2012);
3. «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (Приказ Минздрава России №1024н от 17 декабря 2015 г.);
4. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной

обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588);

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи";

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование»; Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 01.08.2014) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»;

8. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (ред. от 25.09.2014) "Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий".

9. Методы ультразвуковой диагностики и индекс регионарного систолического давления при окклюзирующих поражениях артерий конечностей.

Основным количественным показателем степени состоятельности кровоснабжения по разным сегментам конечности, является индекс регионарного систолического давления (ИРСД). Для измерения регионарного систолического давления на 4 уровнях нижней конечности накладываются манжеты, схема расположения которых приведена на рис. 1. Первая манжета (для взрослых- 12 см) накладывается на максимально возможную верхнюю треть бедра. Вторая манжета (для взрослых -12 см) - на нижнюю треть бедра, не захватывая коленного сустава. Третья манжета (10 см) накладывается на границу проксимальной и средней трети голени, т.к. высокое положение (ближе к головке малоберцовой кости) дает ложную величину регионарного давления и соответственно ложноположительный индекс. Четвертая манжета (10 см) накладывается на нижнюю часть голени выше голеностопного сустава.

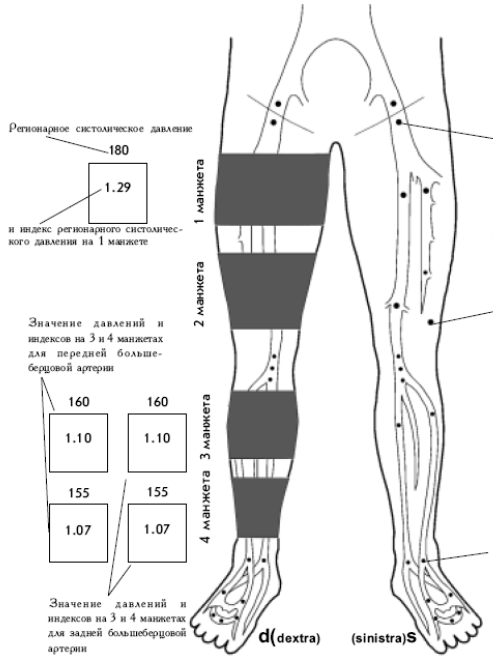


Рис. 1. Схема расположения манжет и точки локации артерий при УЗДГ.[66]

ИРСД рассчитывают, как отношение регионарного систолического артериального давления на сегменте конечности к системному систолическому артериальному давлению - наибольшему из двух давлений на плечевых артериях. В норме градиент АД между верхними конечностями составляет не более 5 мм рт. ст., при измерении обычным манометром, и не более 10 мм рт. ст. при измерении механическим тонометром.

При окклюзии подвздошных артерий во время их локации систолический шум не прослушивается. Величина ИРСД при этом зависит от протяженности окклюзии. При локальной окклюзии возможны более высокие индексы давления. Двусторонняя низкая (около 0,6) величина ИРСД косвенно предполагает окклюзию брюшной аорты.

При окклюзии подвздошных артерий и поражении ГБА происходит уменьшение АД на 2 манжете в пределах 5-10 мм рт. ст. и увеличение PI на подколенной артерии. Если окклюзия подвздошных артерий сопровождается окклюзией ПБА, то на 2 манжете регистрируется уменьшение АД более 5 мм рт. ст. и уменьшение PI на ПКА. В случае окклюзии подколенной артерии перепад АД между 2 и 3 манжетами может составить и более 20 мм рт. ст.

Для оценки дистальных отделов ПБА и подколенной артерии сравниваются давления по 2 и 3 манжетам. По 3 манжете берется большее из двух давлений (ИРСД по задней или переднебольшеберцовой артерии).

Если разница АД на 3 манжете по задней или переднебольшеберцовой артериям больше 5 мм рт. ст., то имеется поражение артерии с наименьшим АД в проксимальной трети голени.

Для определения систолического пальцевого давления (СПД) на проксимальные фаланги накладывается пальчиковая манжета. При этом нужно отметить корреляционную зависимость этого показателя от диаметра манжеты – слишком узкие манжеты приводят к завышению СПД [313,314]. По данным Carter S.A. с соавт (1971) СПД в норме в среднем на 13% ниже систолического АД на плече, а средний градиент «Лодыжечного» и «Пальцевого» систолического давления в покое в норме составляет 38±15 мм рт. ст. (от 34 до 46 мм рт. ст.) [315]. По данным Conrad M.C. с соавт. (1964) у большинства здоровых людей эти показатели не отличаются и градиента между плечевым и пальцевым давлениями нет [316]. По данным Шумилиной М.В. с соавт в норме, в клиностазе АД на пальцах в горизонтальном положении пациента ниже лодыжечного давления на 5-10 мм рт. ст. [64–66].

Локация пальцевых артерий производится 8 МГц (10 МГц) датчиком по самой дистальной поверхности. При поражении сосудистого русла, с развитием трофических нарушений, при гиперкератозе, локация концевых артерий затрудняется. В таких случаях локация пальцевых артерий производится у основания пальцев по боковым поверхностям.

Для реконструктивных операций, чрезвычайно важно знать проходимость дугообразной артерии и дорсальных плюсневых артерий (из системы передней большеберцовой), и подошвенной дуги (из системы задней большеберцовой), взаимосвязь между ними, антеградное или ретроградное заполнение каждого артериального русла. Для этого при локации интересующей артерии (с учетом анатомического расположения) производится последовательная компрессия пальцами исследователя проксимальных (при необходимости и дистальных) отделов артерий притока.

Дуплексное сканирование артерий верхних/нижних конечностей

При определении тактики хирургического лечения очень важна структура тромбоза, которая коррелирует с его давностью. Структура поражения оценивается в В- режиме. Свежие тромбозы артерии визуализируются, как гипоэхогенные массы (рис.2), которые могут формироваться на эхопозитивных пристеночных атеросклеротических бляшках.

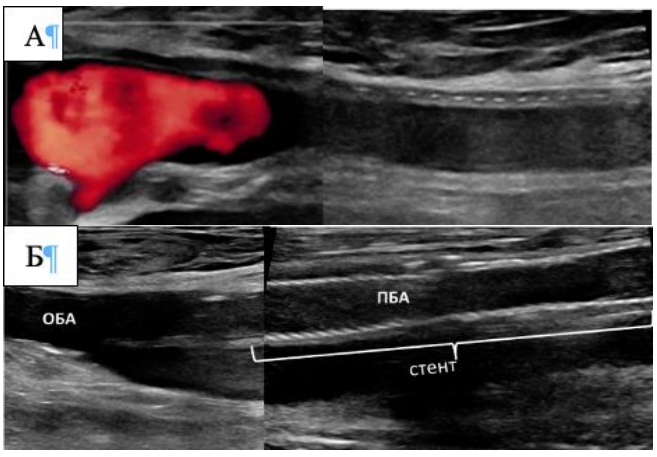


Рис. 2. Относительно свежие тромбозы. А - тромбоз бедренно - подколенного шунта (гомогенная, гипоэхогенная структура тромба). Б – гипоэхогенный, гомогенный тромбоз стента ПБА.

В одном из исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ОАН расширение артерии на 0,5 мм на участке выше уровня окклюзии по сравнению с контралатеральной конечностью предполагает наличие эмболической окклюзии, в то время как уменьшение диаметра просвета на 0,5 мм соответствует тромботической окклюзии [44].

При решении вопроса о реконструкции крайне важно оценить протяженность окклюзии, наличие и диаметр проксимальных/дистальных коллатералей. При визуализации коллатералей при поражении артерий голени триплексное сканирование уступает лучевым методам диагностики.

Чувствительность ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС) при ОАН равна 88% (95% доверительный интервал [ДИ] 80% – 98%), а специфичность равна 96% (95% ДИ 89% – 99%) в отношении выявления стеноза >50% или окклюзии у пациентов с хронической формой ЗПА [317]. УЗДАС может дать необходимую информацию в 90% случаев, когда рассматривается возможность реваскуляризации пациентов с ОАН и является оптимальным методом визуализации, позволяющим определить полную или неполную обструкцию в общей бедренной, поверхностной бедренной и подколенных артериях, а также сосудистых шунтах [318]. Диагностическая точность при определении стеноза или окклюзии большеберцовых артерий ниже, но ОАН редко вызывается настолько дистально расположенными поражениями.

В ретроспективном анализе 181 пациента с ОИК у 90 пациентов, получавших лечение, основанное на данных дуплекс-УЗИ в качестве единственного метода визуализации, были получены схожие результаты с теми пациентами, которым до операции проводилась ААГ и компьютерная томография-ангиография (КТА) [73].

Приложение Б. Алгоритм действий врача

Алгоритм действия последовательно складывается из решения основных задач: 1) установить диагноз – ОИК; 2) определить характер окклюзии – эмболия, острый тромбоз, эмболия на фоне хронической артериальной непроходимости (ХАН); 3) оценить степень ишемического повреждения тканей конечности.

Скорость начала необходимого лечения зависит от тяжести ишемии и оценивается по клинической классификации Затевахина И.И. с соавторами (таблица 11) [319].

Таблица 11. Клиническая классификация ОИК (Затевахин И.И. с соавт. 2002)

Острая ишемия	Степень ишемии		Клинические признаки	УЗДГ (уровень лодыжки)	
				Артерия	Вена
Не угрожающая	1		Онемение, парестезии, боль	+	+
Угрожающая	2	А	Парез	+	+
		Б	Паралич	-	+
		В	Субфасциальный отек	-	+
Необратимая	3	А	Дистальная контрактура, некротические дефекты	-	-
		Б	Тотальная контрактура, некротические дефекты	-	-

Течение: регрессирующее, стабильное, прогрессирующее

При 1-й степени ишемии и полной уверенности в диагнозе эмболии, стабильном состоянии пациента, необходимо выполнить экстренную реваскуляризацию. В случае острого тромбоза или неясном диагнозе при стабильном течении ишемии необходимости в экстренной операции нет. Есть возможность для обследования пациента, проведения пробного консервативного лечения и выбора окончательного метода лечения будь то простая эмболэктомия, сложная артериальная реконструкция, интратромбальный тромболизис или эндоваскулярное вмешательство (см. табл. 12).

Таблица 12. Тактика лечения, согласно классификации И.И. Затевахина и соавт. (2002) [319].

Степень ишемии		Эмболия	Острый тромбоз /Острый тромбоз?
I		Экстренная или отсроченная до 24 ч. госпитализация для обследования, эмболэктомии и стабилизации общего состояния	Антикоагулянтная или тромболитическая терапия, обследование (ангиография, УЗДГ, УЗДС). В зависимости от динамики заболевания и данных обследования - консервативная терапия, тромболизис, реваскуляризующая операция
II	А	Экстренная операция	Антикоагулянтная или тромболитическая терапия, ангиография, УЗДС, УЗДГ, тромболизис, РОТ, реваскуляризующая операция в первые 24 ч
	Б	Экстренное оперативное лечение	
	В	Экстренная реваскуляризация + фасциотомия	
III	А	Экстренная реваскуляризация, некрэктомия, отсроченная ампутация	
	Б	Первичная ампутация	

Алгоритм действий при острой ишемии нижних конечностей в виде схемы представлен на рис. 3.

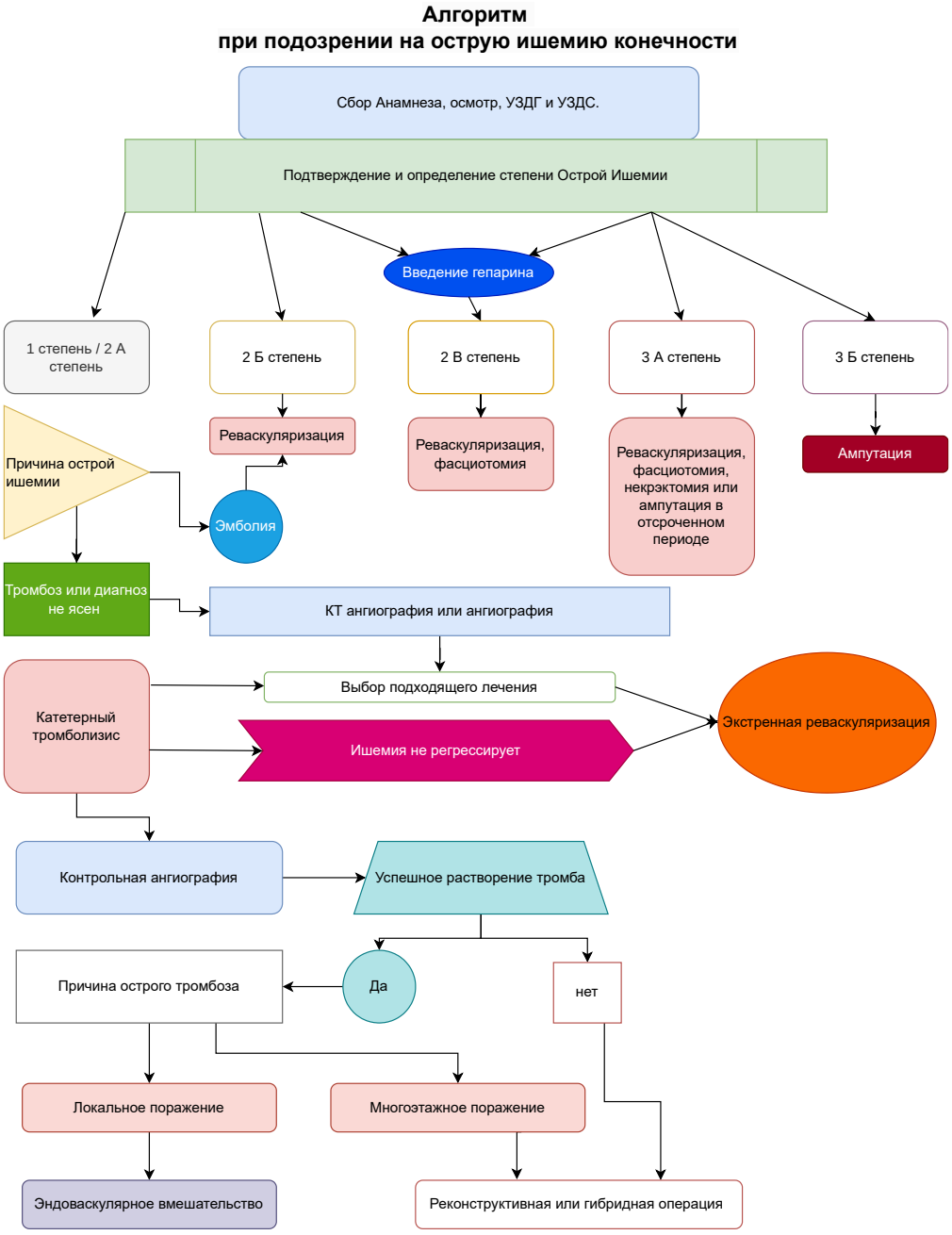


Рисунок 3. Алгоритм принятия решения при острой ишемии конечности приведен.

Ниже представлен алгоритм лечения острой ишемии конечностей согласно стратегии и классификации Резерфода (рис. 4), включая показания к ангиографии, эндоваскулярному и хирургическому лечению.

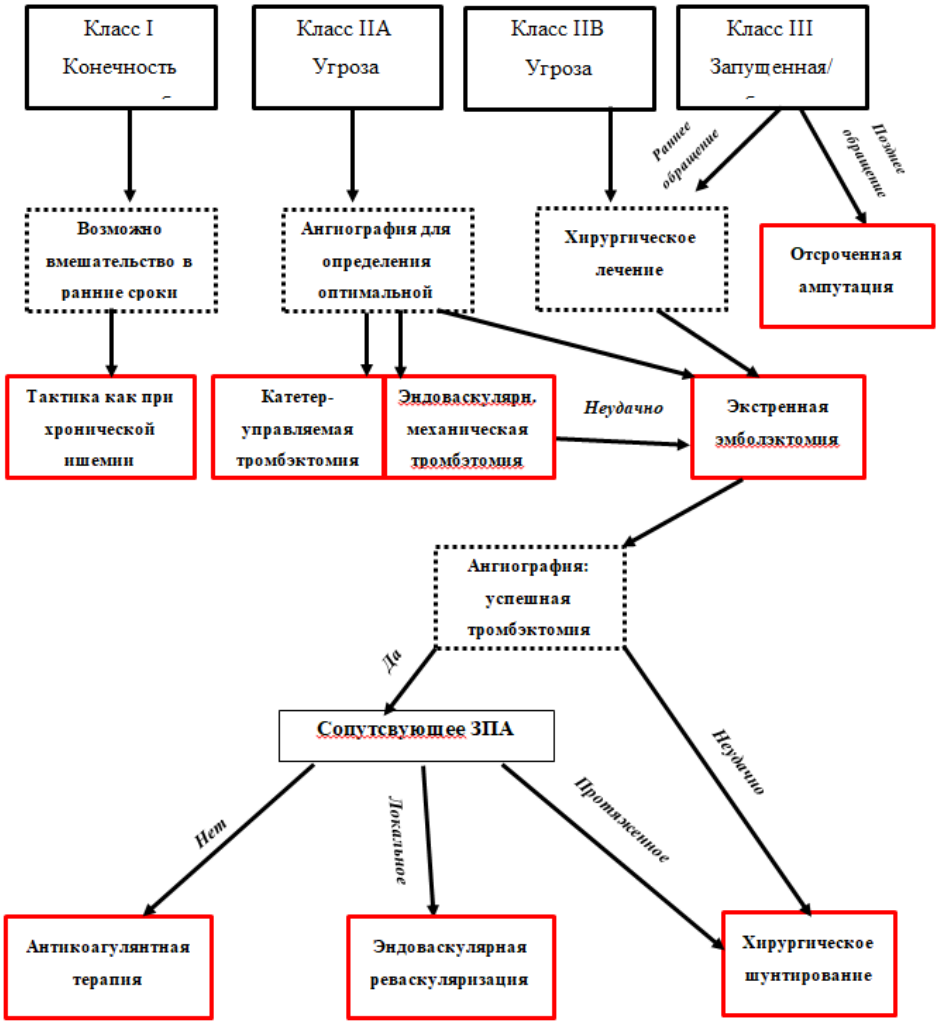


Рисунок 4. Алгоритм лечения острой ишемии конечностей согласно классификации Резерфорда [320].

Класс I ишемии не угрожает утратой конечности, и лечение может быть консервативным, особенно у малоподвижных пациентов — иногда симптомы исчезают после антикоагуляции. Тактика ведения аналогична IIA классу: быстрая реваскуляризация после срочной ангиографии, преимущественно эндоваскулярными методами (тромболизис, механическая тромбэктомия). Если они неэффективны, возможна открытая операция.

При ишемии IIB класса единственным способом сохранения конечности является экстренная реваскуляризация. Наиболее предпочтительным методом считается открытая эмболэктомия, выполняемая через доступ к бедренным артериям, что позволяет проводить баллонный катетер как в аорту, так и в сосуды ниже колена. При эмболических окклюзиях возможна изолированная эмболэктомия, а при тромбозах может потребоваться шунтирование. Если кровоток в артериях стопы не восстановлен, необходима контрольная

ангиография [321]. Дистальные тромбы устраняют через доступ к подколенной артерии или с помощью катетер-управляемого тромболизиса.

Ишемия III класса считается необратимой. При УЗИ отсутствуют артериальные и венозные сигналы, наблюдаются ригидность мышц, багрово-цианотичные пятна, глубокая анестезия и паралич. Экстренная эмболэктомия в первые 2 часа может сохранить конечность, но при более поздней реваскуляризации шансы невысоки: высок риск острой почечной недостаточности из-за рабдомиолиза и формирования стойкой контрактуры с последующей ампутацией. Даже при успешном восстановлении кровотока часто развивается компартмент-синдром, требующий профилактической фасциотомии [322].

Приложение В. Информация для пациентов

Ниже представлена памятка для пациента, нуждающегося в хирургическом лечении ОИК.

«Уважаемый пациент, у Вас выявлена острая ишемия конечности, требующая срочного оперативного лечения из-за высокого риска потери конечности и возможных жизнеугрожающих осложнений. Перед операцией лечащий врач подробно объяснит её суть и риски. Принятие решения об операции является добровольным. Эта информация поможет Вам подготовиться к беседе с врачом.»

Что такое острая ишемия конечностей?

Это внезапное нарушение кровотока в артериях руки или ноги, вызванное их закупоркой тромбом или эмболом. Такое состояние приводит к резкому снижению поступления крови и кислорода в ткани, что угрожает их жизнеспособности и может привести к серьезным осложнениям.

Чаще всего ОИК развивается на фоне атеросклероза — заболевания, при котором в артериях образуются бляшки, сужающие просвет сосуда. Разрыв такой бляшки может вызвать образование тромба и полную закупорку артерии, что и приводит к острой ишемии.

Что может произойти без лечения?

Без лечения острая ишемия конечности быстро прогрессирует, вызывая разрушение тканей, выраженную интоксикацию и сильный болевой синдром, что может привести к тяжёлым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма. Чем дольше откладывается лечение, тем тяжелее степень ишемии и выше риск неблагоприятных последствий.

Экстренная операция — единственный эффективный метод, позволяющий устранить ишемию и вернуть пациента к нормальной жизни.

Как проводится операция?

Операция проводится под общим наркозом или проводниковой анестезией, о рисках анестезии вас проинформирует врач-анестезиолог.

Существует несколько видов вмешательств, основная цель которых — восстановление кровотока по артериям или венозной системе. Выбор метода зависит от степени и длительности ишемии, локализации и причины закупорки, сопутствующих заболеваний, а также ресурсов и опыта специалистов.

Одним из методов лечения является тромболизис — растворение тромба с помощью специальных лекарственных препаратов. Антитромботические средства эффективно разгружают сосуды, разрушая нити фибрина, из которых состоит тромб. Если тромб полностью перекрывает артерию, важно начать лечение в течение нескольких часов, чтобы сохранить функцию конечности.

Эти препараты вводятся непосредственно в сосуд и отличаются от средств, используемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ферментные тромболитики применяют для растворения крупных тромбов, особенно у ослабленных или пожилых пациентов. Тромбоз вызывает ишемию — нарушение кровоснабжения и кислородное голодание тканей; оторвавшийся тромб может привести к эмболии жизненно важных сосудов.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) — это метод, направленный на восстановление кровотока путём растворения тромба. Основное противопоказание — высокий риск кровотечений в течение предшествующих 6 месяцев, так как ТЛТ может спровоцировать внутренние кровотечения (желудочно-кишечные, лёгочные, маточные, гематурию и др.)

Эндоваскулярная хирургия — современный метод лечения сосудистых заболеваний, при котором воздействие выполняется изнутри сосуда. Процедура проводится под местной анестезией через небольшой прокол, чаще всего в бедренной артерии. Через него вводят проводник, по которому доставляют катетеры и другие инструменты для лечения сосудистой стенки. После вмешательства пациент госпитализируется на несколько дней, первые часы или сутки проводит в палате интенсивной терапии.

Какие методики лечения наиболее часто применяются в эндоваскулярной хирургии?

Баллонная дилатация (ангиопластика) — расширение суженной артерии специальным баллоном. Метод эффективен в отдельных сосудистых зонах (например, подвздошные артерии), но эффект часто кратковременный.

Стентирование — установка в сосуд металлического стента, который поддерживает его просвет и восстанавливает кровоток. Метод малоинвазивен и хорошо переносится, но подходит при локальных, непротяжённых стенозах.

Эндопротезирование — введение в артерию синтетической трубки с самораспрaвляющимся каркасом, чаще применяется при аневризмах, например, брюшной аорты.

Комбинированная ангиопластика включает баллонное расширение и последующую установку стента для предотвращения рецидива стеноза.

Эндоваскулярные методы характеризуются низким риском осложнений и коротким сроком госпитализации, тогда как открытые операции дают более стойкий результат, но требуют длительного восстановления. Выбор метода лечения индивидуален и зависит от особенностей пациента и опыта врача.

В современной сосудистой хирургии широко применяются «гибридные операции», объединяющие два подхода:

- Открытую хирургию — радикальную и надёжную,
- Эндоваскулярные методы — малотравматичные и быстрые.

Комбинация позволяет добиться высокой эффективности и минимальной инвазивности. Дополнительные преимущества:

1. Возможность выполнения нескольких лечебных этапов в рамках одной операции.
2. Контроль результатов на каждом этапе с помощью ангиографии.

Наиболее часто гибридный подход применяется при многоуровневом поражении артерий бедра и голени: сначала выполняется шунтирование, затем — эндоваскулярная ангиопластика артерий голени.

Врач обсуждает с вами этапы оперативного вмешательства (будь то открытое, эндоваскулярное или гибридное), однако во время операции может возникнуть необходимость в проведении дополнительных незапланированных этапов.

Какие могут быть осложнения?

В отдельных случаях при тяжелых операциях могут возникать осложнения.

- Кровотечения и гематомы.
- Инфекционные осложнения — нагноение, длительное заживление, риск образования келоидных рубцов.
- Тромбоз глубоких вен с риском тромбоэмболии лёгочной артерии; профилактика — назначение антикоагулянтов (с риском кровотечений).
- Сдавление нервов и мягких тканей из-за длительной неподвижности — обычно проходит за неделю.
- Необходимость переливания крови — крайне редкий риск инфицирования.
- Аллергические реакции на лекарства или контраст — от зуда до редких тяжёлых проявлений.

- Келоидные рубцы при предрасположенности.

Каковы перспективы лечения?

В большинстве случаев операция приводит к улучшению состояния, устранению жалоб и сохранению опорной функции конечности. Для поддержания результата важно ваше активное участие: полный отказ от курения, соблюдение рекомендованной диеты и коррекция факторов риска, согласованная с лечащим врачом.

На что следует обратить внимание после операции?

Регулярное наблюдение у сосудистого хирурга по месту жительства обязательно: нужно сравнивать состояние до и после операции, проходить контрольные УЗИ и соблюдать все рекомендации. Частота визитов и обследований определяется индивидуально с лечащим врачом.

Неотложное обращение к врачу требуется при:

- Возвращении или появлении сильной боли в конечности.
- Нарушении чувствительности, движений, похолодании, онемении или побледнении кожи.
- Резком уменьшении дистанции безболевой ходьбы.
- Признаках воспаления или обильного отделяемого из раны.
- Исчезновении пульса на периферической артерии, если он ранее определялся

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Оригинальное название: CHA2DS2-VASc (Revised Venous Clinical Severity Score, rVCSS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Olesen, Jonas Bjerring, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. Bmj 342 (2011): d124.

Тип: шкала оценки

Назначение: стратификация риска инсульта и системных тромбоэмболических осложнений для определения необходимости антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий.

Содержание (шаблон):

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ 40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65 - 74 года	1
Женский пол	1

Ключ (интерпретация):

Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Пояснение: нет

Приложение Г2.

Опросник DN4 для диагностики вида боли

Оригинальное название: Douleur Neuropathique 4 questions - DN4

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Bouhassira D., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;

Тип: опросник

Назначение: диагностика нейропатической боли и определение наличия нейропатического компонента при смешанных болевых синдромах.

Содержание (шаблон):

№	Вопросы	Ответы	
		Да	Нет
	ЖАЛОБЫ ПАЦИЕНТОВ		
Вопрос 1- Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?			
1.	Ощущение жжения		
2.	Болезненное ощущение холода		
3.	Ощущение как от ударов током		
Вопрос 2- Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?			
4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5.	Покалыванием		
6.	Онемением		
7.	Зудом		
	ОСМОТР ПАЦИЕНТА		
Вопрос 3- Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:			
8.	Пониженная чувствительность к прикосновению		
9.	Пониженная чувствительность к покалыванию		
Вопрос 4-Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?			
10.	Проведя в этой области кисточкой		
Сумма баллов (количество ответов «Да»):			

Ключ (интерпретация): если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

Пояснение: Опросник DN4 предназначен для быстрой дифференциации нейропатической и ноцицептивной боли. Состоит из 10 пунктов, основанных на жалобах пациента и данных осмотра. Применяется для скрининга нейропатических болевых синдромов, оценки

динамики и эффективности терапии. Результат ≥4 баллов указывает на наличие нейропатической боли.

Приложение Г3.

Шкала оценки боли у пациентов в отделении интенсивной терапии

Оригинальное название: Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Zhai Y, Cai S, Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2020 Oct;60(4):847-856.e13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.06.006. Epub 2020 Jun 13.

Тип: шкала оценки

Назначение: объективная оценка уровня боли у пациентов отделения интенсивной терапии, включая интубированных больных, для определения необходимости коррекции анальгезии и седации.

Содержание (шаблон):

Параметры	Характеристики	Баллы
Выражение лица	Расслаблено	0
	Напряжено	1
	Гримаса (напряжение мышц + плотное прикрытие век)	2
Двигательные реакции	Нет, спокоен	0
	Защитные	1
	Беспокойство, мечется, агрессивен	2
Напряжение мышц верхних конечностей	Нет (расслаблены)	0
	Напряжены и ригидны	1
	Сильно напряжены и ригидны	2
Речевые реакции или сопротивление вентилятору	Не интубирован, не шумит или разговаривает нормально	0
	Не интубирован, вздыхает и стонет	1
	Не интубирован, кричит и плачет (рыдает)	2
	Интубирован и не сопротивляется вентилятору	0
	Интубирован, кашляет, но не сопротивляется вентилятору	1
	Интубирован и сопротивляется вентилятору	2

Ключ (интерпретация): для пациентов с оценкой CPOT > 2: существует неприемлемый уровень боли. Рассмотрите дальнейшую или альтернативную анальгезию и седацию.

Пояснение: Шкала **CPOT** применяется для объективной оценки боли у пациентов, которые не могут говорить (например, при интубации или глубокой седации). Она основана на наблюдении за мимикой, двигательными и физиологическими реакциями. Используется в отделениях интенсивной терапии для мониторинга состояния, подбора анальгезии и оценки её эффективности, в том числе при инвазивных процедурах.

Приложение Г4.

Опросник качества жизни (модифицированная версия для России)

Оригинальное название: The Short Form-36 (SF-36)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Опросник качества жизни) [Белова А.Н., Щепетова О.Н., 2002]

Тип: опросник

Назначение: комплексная оценка физического и психологического состояния пациента, уровня его жизнедеятельности и социального функционирования для определения влияния заболевания и лечения на качество жизни.

Содержание (шаблон):

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):
А) Отличное – 1;
Б) Очень хорошее – 2;
Г) Хорошее – 3;
Д) Посредственное – 4;
Е) Плохое – 5.

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру):
А) Значительно лучше, чем год назад – 1;
Б) Несколько лучше, чем год назад – 2;
В) Примерно так же, как год назад – 3;
Г) Несколько хуже, чем год назад – 4;
Д) Гораздо хуже, чем год назад – 5.

3. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

№	Вопросы	Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2

В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

№	Вопросы	Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

5. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру):
А) Совсем не мешало – 1;
Б) Немного – 2;
В) Умеренно – 3;
Г) Сильно – 4;
Д) Очень сильно – 5.

6. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)
А) Совсем не испытывал(а) – 1;
Б) Очень слабую – 2;
В) Слабую – 3;
Г) Умеренную – 4;
Д) Сильную – 5;
Е) Очень сильную – 6.

7. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)
А) Совсем не мешала – 1;
Б) Немного – 2;
В) Умеренно – 3;
Г) Сильно – 4;
Д) Очень сильно – 5.

8. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

№	Вопросы	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6

В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

8. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, когда родственники и друзья пришли в гости и т.п. (обведите одну цифру):

А) Все время – 1;
Б) Большую часть времени – 2;
В) Иногда – 3;
Г) Редко – 4;
Д) Ни разу – 5.

9. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

№	Ответы	Определено верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определено неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Ключ (интерпретация): 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Вопрос	**Шкала**	**Общий показатель**
3 (А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И, К)	Физическое функционирование	*Физический компонент здоровья*
4 (А, Б, В, Г)	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	
7,8	Интенсивность боли	
1,11 (А, Б, В, Г)	Общее состояние здоровья	
9 (А, Д, Ж, И)	Жизненная активность	*Психологический компонент здоровья*
6,10	Социальное функционирование	
5 (А, Б, В)	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	
9 (Б, В, Г, Е, З)	Психическое здоровье	

Пояснение: опросник SF-36 является универсальным инструментом для количественной оценки качества жизни пациентов независимо от нозологии. Он используется в клинических исследованиях, мониторинге эффективности лечения и динамической оценке состояния пациента.

Клинические рекомендации

Воспалительные болезни органов мошонки

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N49.2 N45.0 N45.9

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"

Утверждаю

Председатель Российского общества урологов, академик РАН, д.м.н., профессор

Глыбочко П.В._____

Согласовано

Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Клинические рекомендации

Воспалительные болезни органов мошонки

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	N49.2 N45.0 N45.9
Возрастная группа:	Взрослые
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"

Утверждаю

Председатель Российского общества урологов,
академик РАН, д.м.н., профессор

Глыбочко П.В.

Согласовано

Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 6

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 8

2.1 Жалобы и анамнез 8

2.2 Физикальное обследование 8

2.3 Лабораторные диагностические исследования 9

2.4 Инструментальные диагностические исследования 10

2.5 Иные диагностические исследования 10

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 11

3.1. Консервативное лечение 11

3.2. Хирургическое лечение 12

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 12

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 12

6. Организация оказания медицинской помощи 13

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 13

Критерии оценки качества медицинской помощи 13

Список литературы 14

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 18

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 19

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 21

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 23

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 24

Список сокращений

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека.

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения.

МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра.

ПЦР - полимеразная цепная реакция.

УЗИ - ультразвуковое исследование.

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот.

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем.

ИМП – инфекция мочевыводящих путей.

СНМП – симптомы нижних мочевых путей.

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ЦДК – цветное допплеровское картирование

Термины и определения

Эпидидимит – это воспаление придатка яичка, которое развивается чаще всего вследствие проникновения инфекции в придаток восходящим путем, из уретры или гематогенным путем как осложнение инфекционных заболеваний.

Орхит – это воспаление тканей яичка.

Эпидидимоорхит – это воспаление придатка яичка и яичка, которое развивается чаще всего вследствие проникновения инфекции в придаток восходящим путем, из уретры или гематогенным путем как осложнение инфекционных заболеваний

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эпидидимит – это воспаление придатка яичка, которое развивается чаще всего вследствие проникновения инфекции в придаток восходящим путем, из уретры или гематогенным путем как осложнение инфекционных заболеваний [1].

Орхит – это воспаление тканей яичка.

Часто при восходящем инфицировании происходит одновременное поражение, как придатка яичка, так и самого яичка. В таком случае состояние описывается как эпидидимоорхит.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Обычно эпидидимит вызван миграцией возбудителей из уретры или мочевого пузыря, что может быть выявлено с помощью соответствующей диагностики у 90% пациентов.

Преобладающими выделенными патогенами являются C. trachomatis и N. Gonorrhoeae [2]. Мужчины с аномалиями мочевыводящих путей, недавно перенесенной или рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, обструкцией мочевыводящих путей или недавно перенесенным оперативным вмешательством и/или эндоскопическими терапию мочевыводящих путей, приводящими к бактериурии, подвергаются более высокому риску эпидидимита, вызванного бактериями кишечной группы, Enterobacteriaceae (обычно E. coli)[2,3].

Вирус паротита следует подозревать при наличии вирусных продромальных симптомов и увеличении слюнных желез.

Туберкулезный эпидидимит может возникать, как правило, в виде хронического эпидидимита, в группах высокого риска, таких как мужчины с иммунодефицитом и люди из стран с высокой распространенностью.

Гематогенный орхит встречается при эпидемическом паротите и бруцеллезе, брюшном тифе, гриппе, стрептококковых инфекциях.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эпидидимит является распространенным заболеванием с частотой заболеваемости от 25 до 65 случаев на 10 000 взрослых мужчин в год [4].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

N49.2 – Воспалительные болезни мошонки

N45.0 – Орхит, эпидидимит и эпидидимоорхит с абсцессом (абсцесс яичка и придатка яичка)

N45.9 – Орхит, эпидидимит и эпидидимоорхит без упоминания об абсцессе

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По локализации процесса выделяют односторонний и двусторонний эпидидимоорхит.

Различают острый (длительностью до 6 недель) и хронический (длительностью более 6 недель) эпидидимоорхит[5].

По характеру этиологического фактора выделяют инфекционный и неинфекционный (например, травма, рак, аутоиммунные или идиопатические состояния) эпидидимоорхит

По природе инфекционного возбудителя различают следующие типы эпидидимоорхита[6]:

- Хламидийный
- Микоплазменный
- Трихомонадный
- Бактериальный
- Вирусный
- Гонорейный
- Туберкулезный

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый эпидидимит клинически характеризуется болью, отеком и повышением температуры придатка яичка, при этом могут поражаться яички и кожа мошонки.

Острая форма эпидидимоорхита начинается внезапно с быстро нарастающего увеличения придатка яичка или самого яичка, резкой боли в нем, повышения температуры тела до 38-40 С. Воспаление и отек распространяются на оболочки яичка и мошонку[7]. Боли могут иррадиировать в паховую, иногда в поясничную область, резко усиливаются при движении. Также могут отмечаться выделения из уретры или дизурия[8]

При туберкулезном эпидидиморхите отмечается подострое/более хроническое начало с безболезненным/болезненным отеком мошонки, системными симптомами, утолщением кожи мошонки[9].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Введение в раздел. Диагностика преследует следующие цели: определить локализацию и возбудителя заболевания; исключить иные заболевания, которые могут сопровождаться схожими симптомами.

Критерии установления диагноза/состояния: *Диагноз эпидидимоорхита устанавливается на основании характерных жалоб, наличия ультразвуковых признаков воспаления в придатке яичка и/или яичке, а также выявления патогенных микроорганизмов в первой порции мочи, эякуляте, мазке из уретры.*

Комментарии: *перекрут семенного канатика (перекрут яичка) является важнейшим дифференциальным диагнозом вне зависимости от возраста пациента. Перекрут яичка более характерен для следующих ситуаций:*

- *Пациент младше 20 лет (но может возникнуть в любом возрасте)*
- *Сильная внезапная боль (развилась в течение нескольких часов)*
- *Предварительные анализы не показывают уретрит или вероятную инфекцию мочевыводящих путей [10,11].*

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими сосудистыми нарушениями, а также травмой яичка и придатка.

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется при сборе жалоб и анамнеза выявлять сведения о недавнем половом контакте без использования барьерных средств контрацепции, а также иных возможных этиологических факторах всем пациентам с подозрением на эпидидимоорхит для определения тактики дальнейшей диагностики и лечения *[1]*.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *исторически ИППП считались преобладающей причиной эпидидимита в возрастной группе < 35 лет, а кишечные патогены — в возрастной группе > 35 лет. Доказательства в поддержку этого подхода ограничены, а возраст и сбор сексуального анамнеза недостаточны для выбора антибактериальной терапии[1]*

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется проведение приема (осмотра, консультации) врача-уролога всем пациентам с подозрением на эпидидимоорхит с целью установления диагноза и определения тактики лечения [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *при осмотре мошонки может отмечаться исчезновение складчатости кожи мошонки, её гиперемия, болезненность при пальпации.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется выполнение анализа на ИППП (определение ДНК хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в моче методом ПЦР, определение ДНК гонококка (*Neiseria gonorrhoeae*) в моче методом ПЦР, определение ДНК микоплазмы гениталиум (*Mycoplasma genitalium*) в моче методом ПЦР, определение ДНК хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в отделяемом из уретры методом ПЦР, определение ДНК микоплазмы гениталиум (*Mycoplasma genitalium*) в отделяемом из уретры методом ПЦР), включая, но не ограничиваясь *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium.* всем мужчинам с подозрением на эпидидимоорхит, для определения необходимости соответствующей антибактериальной терапии [13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *для анализа лучше всего использовать первую утреннюю порцию мочи или мазок из уретры. Методом выбора является МАНК[13].*

Рекомендуется выполнить микроскопическое исследование отделяемого из уретры и посев на N. gonorrhoeae, если он доступен, всем мужчинам с подозрением на эпидидимоорхит [4,14,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Рекомендуется выполнение посева мочи (микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) с целью диагностики сопутствующей инфекции мочевыводящих путей пациентам с подозрением на эпидидимоорхит и сопутствующими симптомами нижних мочевых путей [16,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *стандартный посев мочи обладает низкой чувствительностью к основным этиологическим микроорганизмам. Однако, наличие нитритов и лейкоцитарной эстеразы может свидетельствовать о наличии ИМП у пациентов с сопутствующими СНМП. При этом необходимо принимать во внимание, что нормальный анализ мочи и отрицательный посев мочи не исключает диагноза эпидидимоорхита [16,17].*

Рекомендуется при подозрении на туберкулезный эпидидимит/эпидидимоорхит провести, как минимум три последовательных утренних анализа мочи (микроскопическое исследование мочи на кислото- и спиртоустойчивые бактерии) на наличие кислотоустойчивых бацилл (КУБ) и выполнить анализ на наличие ДНК *M. tuberculosis [18–21].*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *идентификация Mycobacterium tuberculosis в моче при помощи ПЦР – это высокочувствительный и специфичный метод диагностики урогенитального туберкулеза. По сравнению с культуральным исследованием ПЦР показала чувствительность в 95,6% и*

специфичность в 98,1%[18,19]. По сравнению с бактериологической, гистологической или клинико-рентгенологической диагностикой он продемонстрировал чувствительность в 94,3% и специфичность в 85,7%[20]. Тем не менее, несмотря на потенциальную роль ПЦР в диагностике урогенитального туберкулеза, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих диагностику этого состояния без подтверждения микробиологическими методами[21]. При необходимости следует исследовать секрет простаты, эякулят, выделения из дренирующей мошоночной фистулы, а также образцы тонкоигольной аспирационной биопсии с помощью микроскопии, посева на КУМ и МАНК

Рекомендуется проведение обследования на другие ИППП (исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) в крови; определение антигена (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, качественное исследование; определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови) всем пациентам с эпидидимоорхитом, вызванным микроорганизмом, передающимся половым путем, для диагностики сопутствующей инфекции [22] .

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *с учетом того, что ведущей причиной эпидидимоорхита является возбудитель, передающийся половым путем, с точки зрения общественного здоровья и вторичной профилактики ИППП, диагностика вирусных и бактериальных инфекций может повысить выявляемость на ранней стадии [22].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов мошонки с допплерографией (дуплексное сканирование сосудов мошонки) всем пациентам с подозрением на эпидидимоорхит [23–25].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *ультразвуковое исследование органов мошонки более достоверно для диагностики острого эпидидимита, чем только лабораторное обследование [23], метод может быть полезен для дифференциальной диагностики и исключения других патологий [24]. На серошкальном УЗИ придаток яичка будет выглядеть увеличенным и неоднородным, может присутствовать реактивное гидроцеле или пиоцеле. Однако это вторичные признаки при диагностике острого эпидидимита. ЦДК покажет повышенный кровоток на пораженной стороне. Необходимо обратить внимание, одного лишь наличия усиления кровотока придатка недостаточно; скорее следует определить асимметричное увеличение по сравнению с бессимптомной стороной[25].*

2.5 Иные диагностические исследования

Не применяются.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Рекомендуется проинформировать о рисках для окружающих и необходимости воздержаться от сексуальной активности без использования барьерных методов контрацепции до полного выздоровления, мужчин с эпидидимоорхитом, вызванным ИППП, с целью профилактики передачи возбудителя [26].

Уровень убедительности рекомендаций – 5 (уровень достоверности доказательств - С)

3.1. Консервативное лечение

Рекомендуется всем пациентам с эпидидимоорхитом эмпирическая антибактериальная терапия на основании наиболее вероятного возбудителя [27-33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *эмпирическая антимикробная терапия должна выбираться с учетом наиболее вероятного возбудителя и степени проникновения в воспаленный придаток яичка и может нуждаться в изменении в соответствии с местной чувствительностью патогенов и локальным рекомендациям. Как правило, изначально следует выбирать антибактериальные препараты системного действия с учетом потенциального влияния как на C. trachomatis, так и на энтеробактерии, [27, 28]. Мужчины с вероятными или подтвержденными ИППП должны проходить обследование через 14 дней после завершения лечения, чтобы проверить излечение и обеспечить отслеживание и лечение контактов в соответствии с местными рекомендациями. Относительно этой рекомендации были выявлены четыре руководства, основанные на систематических обзорах [29–33].*

Не рекомендуется планировать антибактериальную терапию при остром эпидидимите/эпидидимоорхите на основании молодого возраста пациента и анамнеза сексуальной активности [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *данные большой группы сравнения свидетельствуют о том, что молодой возраст и не являются достаточными прогностическими факторами для патогена, передающегося половым путем [1].*

Рекомендуется применение одной из следующих схем эмпирической антибактериальной терапии пациентам с эпидидимоорхитом [30–32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *на основании существующих руководств и консенсуса группы экспертов рекомендуются схемы антибактериальной терапии, представленные в Приложении А3*

3.2. Хирургическое лечение

Рекомендуется хирургическое лечение пациентам с признаками развития гнойно-деструктивного процесса в яичке, придатке яичка, и тканях мошонки с целью устранения очага инфекции и профилактики возможных осложнений [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарии**: хирургическое лечение - ревизия органов мошонки, может потребоваться для дренирования абсцессов или удаления тканей при деструкции. Сравнительное когортное исследование показало, что отсутствие дифференцировки придатка яичка и яичка при пальпации и наличие абсцесса при УЗИ может предсказать необходимость хирургического вмешательства после первоначального лечения антибиотиками (антибактериальными препаратами системного действия) [33].*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Для данной категории пациентов не предусмотрены.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Не рекомендуется проведение скрининга населения на носительство *C. trachomatis* с целью снижения риска развития эпидидимита [34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *крупное исследование по скринингу носительства C. trachomatis, включающее случайно выбранную группу из 5000 мужчин, из которых 1033 были протестированы, не выявило никаких преимуществ с точки зрения снижения риска эпидидимита за девять лет наблюдения [34].*

Рекомендуется выполнение спермограммы после перенесенного эпидидимоорхита пациентам, планирующим зачатие с целью оценки влияния заболевания на репродуктивную функцию [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *когортное исследование показало, что параметры спермы могут быть нарушены во время эпидидимита, но восстанавливаются после успешного лечения [35].*

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации (поступления в дневной стационар):

1. Подозрение на туберкулезную или специфическую инфекцию (при неэффективности стандартной терапии, наличии гранулем, свищей, данных за туберкулез в анамнезе).

Показания для экстренной госпитализации:

1. Абсцесс придатка яичка и/или яичка или подозрение на него.
2. Тяжелое общее состояние (выраженная интоксикация, иммуносупрессия)

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершенное оперативное лечение деструктивных форм эпидидимита/эпидидимоорхита, а также возникших осложнений.
2. Улучшение состояния пациента (нормализация температуры, нормализация, клинического анализа крови, снижение степени выраженности симптомов)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Для пациентов с подтвержденным или предполагаемым эпидидимоорхитом, вызванным микроорганизмами, передающимися половым путем (N. gonorrhoeae, C. trachomatis или M. genitalium), все партнеры, потенциально подверженные риску, должны быть уведомлены и обследованы. Они должны быть проверены на все основные ИППП (35) и пролечены антибиотиками (антибактериальными препаратами системного действия) активными к C. trachomatis (и N. gonorrhoeae или M. genitalium, если они подтверждены у пациента).

Продолжительность ретроспективного наблюдения для отслеживания контактов составляет шесть месяцев для подтвержденного эпидидимоорхита, вызванного C. trachomatis, 60 дней для подтвержденного эпидидимоорхита, вызванного N. gonorrhoeae, и три месяца для подтвержденного эпидидимоорхита, вызванного M. genitalium. В других случаях, которые считаются ИППП, отличными от указанных выше, продолжительность ретроспективного наблюдения является произвольной [36,37].

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения

		(Да/Нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-уролога.	Да/нет
2	Выполнено исследование методом ПЦР для обнаружения *C. trachomatis и N. gonorrhoeae, M. genitalium*	Да/нет
3	Выполнено как минимум три последовательных утренних микроскопических исследования мочи на кислото- и спиртоустойчивые бактерии (при подозрении на туберкулезный эпидидимит/эпидидимоорхит).	Да/нет
4	Выполнен анализ на наличие ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР (при подозрении на туберкулезный эпидидимит/эпидидимоорхит)	Да/нет
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки с дуплексным сканированием сосудов мошонки	Да/нет
6	Выполнено назначение антибактериальной терапии пациентам	Да/нет
7	Выполнено хирургическое лечение пациентам с признаками развития гнойно-деструктивного процесса в яичке, придатке яичка, и тканях мошонки	Да/нет

Список литературы

1. Pilatz A. и др. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations // Eur Urol. Eur Urol, 2015. Т. 68, № 3. С. 428–435.
2. Harnisch J.P. и др. Aetiology of acute epididymitis // Lancet. Lancet, 1977. Т. 1, № 8016. С. 819–821.
3. Shigemura K. и др. Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients by with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: a retrospective study // World J Urol. World J Urol, 2020. Т. 38, № 3. С. 733–740.
4. Çek M., Sturdza L., Pilatz A. Acute and Chronic Epididymitis // European Urology Supplements. Elsevier, 2017. Т. 16, № 4. С. 124–131.
5. Louette A. и др. Treatment of Acute Epididymitis: A Systematic Review and Discussion of the Implications for Treatment Based on Etiology // Sex Transm Dis. Sex Transm Dis, 2018. Т. 45, № 12. С. E104–E108.
6. Авдошин В.П., Асламазов Э.А., Горюнов В.Г. Руководство по урологии : В 3 т. / под ред. Лопаткин Н.А. Москва: Медицина, 1998. Т. 2. 768–768 с.

7. Урология : учеб. для студентов мед. вузов. / под ред. Лопаткин Н.А. ГЭОТАР-Медиа, 2005. 519 с.
8. Holmes K.K., Sparling P.F., Stamm W.E. Epididymitis in sexually transmitted diseases. // Sexually Transmitted Diseases. 4th изд. New York: McGraw-Hill, 2008. С. 575–606.
9. Liu H.Y. и др. Tuberculous epididymitis: A case report and literature review // Asian J Androl. 2005. Т. 7, № 3. С. 329–332.
10. Knight P.J., Vassy L.E. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents // Ann Surg. Ann Surg, 1984. Т. 200, № 5. С. 664–673.
11. Williamson R.C.N. Torsion of the testis and allied conditions // Br J Surg. Br J Surg, 1976. Т. 63, № 6. С. 465–476.
12. Л. А. Ходырева, С. И. Гамидов, А. А. Дударева [и др.] Острый эпидидимит и орхит / // Андрология. Фармакотерапия без ошибок : Руководство для врачей. – Москва : Издательство Е-ното, 2017. С. 243-248.
13. Papp J.R. и др. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae — 2014 // MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. Т. 63, № 0. С. 1.
14. Street E.J. и др. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2017. Т. 28, № 8. С. 744–749.
15. Chirwa M. и др. United Kingdom British association for sexual health and HIV national guideline for the management of epididymo-orchitis, 2020 // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2021. Т. 32, № 10. С. 884–895.
16. Abolghasemi S, Alizadeh M, Hashemi A, Tehrani S. Etiology and Clinical Features of Epididymo-orchitis: A Single-center Study in Tehran, Iran. Infect Disord Drug Targets, 2021. Т. 21 №1. С. 142-145.
17. Greenstein J и др. Frequency of Urinary Tract Infections, Gonorrhea, and Chlamydia in Emergency Department Patients With Acute Scrotal Pain. Cureus, 2021. Т. 13, №7. С. e16347.
18. Moussa O. и др. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization // Elsevier.
19. Abbara A., Davidson R.N. Etiology and management of genitourinary tuberculosis // Nat Rev Urol. Nat Rev Urol, 2011. Т. 8, № 12. С. 678–688.
20. Hemal A.K. и др. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture // Urology. Urology, 2000. Т. 56, № 4. С. 570–574.

21. Dinnes J. и др. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection // Health Technol Assess. Health Technol Assess, 2007. Т. 11, № 3. С. 1–178.
22. Radcliffe K.W. и др. European guideline for the organization of a consultation for sexually transmitted infections, 2012 // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2012. Т. 23, № 9. С. 609–612.
23. Zitek T. и др. Assessing the Utility of Ultrasound and Urinalysis for Patients with Possible Epididymo-Orchitis - A Retrospective Study // Open Access Emerg Med. Open Access Emerg Med, 2020. Т. 12. С. 47–51.
24. Capet J. и др. Is follow-up ultrasound necessary after acute epididymitis? A retrospective analysis from a large university hospital // Scand J Urol. Scand J Urol, 2018. Т. 52, № 5–6. С. 445–447.
25. Gupta A., Dogra V. Role of color flow Doppler ultrasound in the evaluation of acute scrotal pain // Andrology. Andrology, 2021. Т. 9, № 5. С. 1290–1297.
26. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2022.
27. Тиктинский О.Л., ., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. 575 с.
28. Sadahira T. и др. Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue // J Infect Chemother. J Infect Chemother, 2017. Т. 23, № 4. С. 214–217.
29. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015. Т. 64, № RR-03. С. 1.
30. Street E.J. и др. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2017. Т. 28, № 8. С. 744–749.
31. Street E., Joyce A., Wilson J. BASHH UK guideline for the management of epididymo-orchitis, 2010 // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2011. Т. 22, № 7. С. 361–365.
32. Fifer H. и др. 2018 UK national guideline for the management of infection with Neisseria gonorrhoeae // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2020. Т. 31, № 1. С. 4–15.
33. Banyra O., Nikitin O., Ventskivska I. Acute epididymo-orchitis: relevance of local classification and partner's follow-up // Cent European J Urol. Cent European J Urol, 2019. Т. 72, № 3. С. 324–329.
34. Andersen B. и др. Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up // Sex Transm Infect. Sex Transm Infect, 2011. Т. 87, № 2. С. 156–161.

35. Pilatz A. и др. 1092 IMPACT OF BACTERIAL EPIDIDYMITIS ON SEMEN QUALITY AFTER ANTIBIOTIC TREATMENT // Journal of Urology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2012. Т. 187, № 4S.
36. Jensen J.S. и др. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections // J Eur Acad Dermatol Venereol. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022. Т. 36, № 5. С. 641–650.
37. Lanjouw E. и др. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int J STD AIDS. Int J STD AIDS, 2010. Т. 21, № 11. С. 729–737.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Аполихин Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Президиума ООО «Российское общество урологов» (РОУ), член Европейской урологической ассоциации (EAU), академик и со-председатель комитета Европейской академии андрологии (EAA), член Американской урологической ассоциации (AUA), член Королевского медицинского общества Великобритании (RSM), член Международного урологического общества (SIU). Конфликт интересов отсутствует

2. Красняк Степан Сергеевич, в.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ответственный секретарь Профильной комиссии Минздрава России по репродуктивному здоровью мужчин, к.м.н. Член ООО «Российское общество урологов» (РОУ), член ООО «Российская ассоциация репродукции человека» (РАРЧ), член Европейской академии андрологии (EAA), член Американского общества андрологов (ASA). Конфликт интересов отсутствует

3. Хазан Петр Леонидович, с.н.с. отдела воспалительных заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член ООО «Российское общество урологов» (РОУ), член Европейской урологической ассоциации (EAU). Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врач-уролог

- Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи".
2. Приказ Минздрава России от 14 апреля 2025 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Информация о лекарственных препаратах: Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru
4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ-10).
6. Приказ Минздрава России от 2 мая 2023г. № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 N 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения».
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 ноября 2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

Рекомендуемые схемы антибактериальной терапии [30–32]:

1. Для мужчин с острым эпидидимитом при низком риске гонореи (например, без выделений):

A. Фторхинолоны, активные против C. trachomatis – левофлоксацин**, 500мг перорально один раз в день в течение десяти-четырнадцати дней*

ИЛИ

B. Доксициклин** 200 мг начальная доза перорально, а затем 100 мг два раза в день в течение десяти-четырнадцати дней* плюс антибиотик (антибактериальные препараты системного действия), активный против Enterobacterales[+] в течение десяти-четырнадцати дней*

2. Для мужчин с вероятным острым гонорейным эпидидимитом:

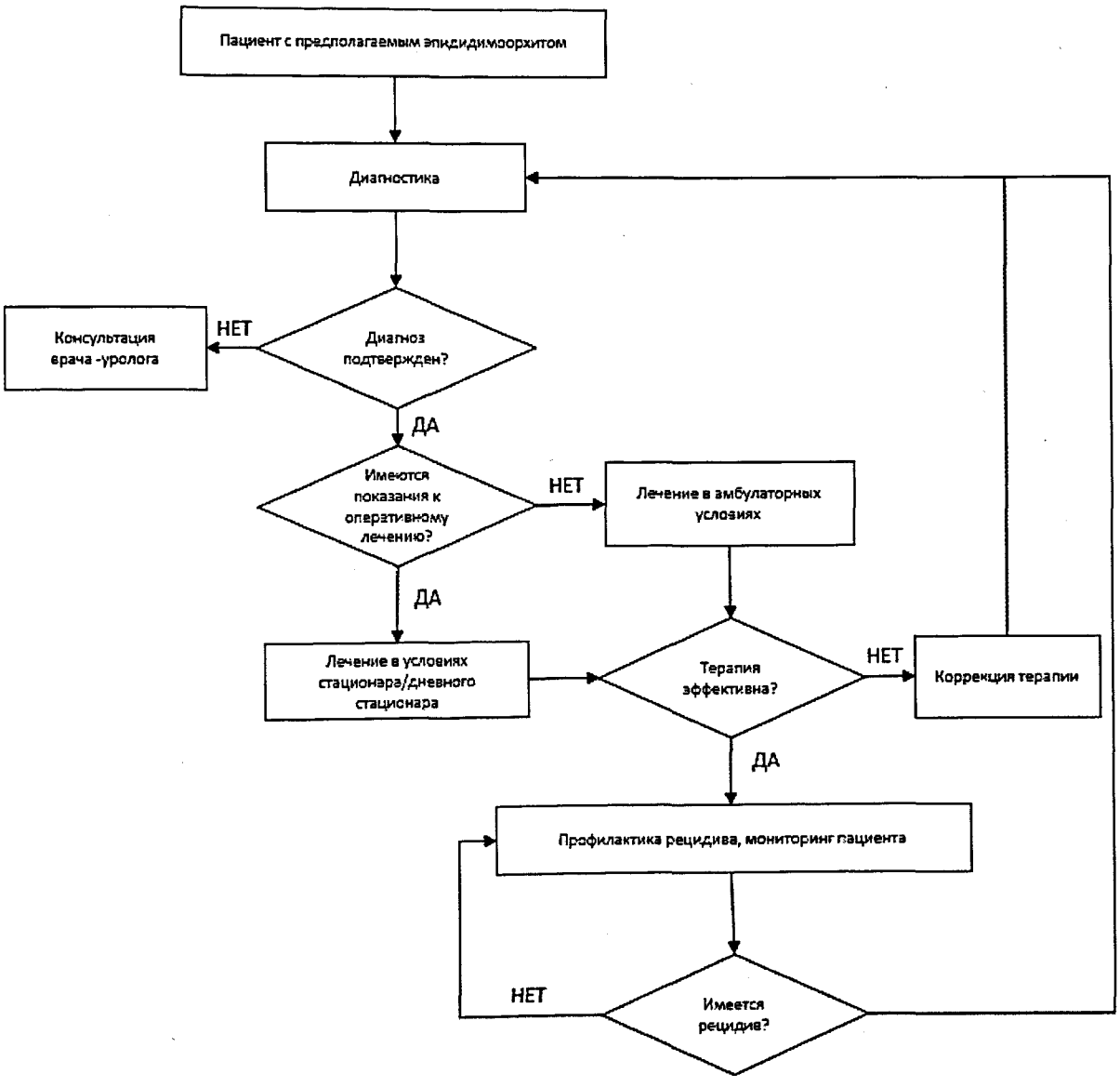
A. Цефтриаксон** 1000 мг внутримышечно однократно плюс доксициклин** 200 мг начальная доза перорально, а затем 100 мг два раза в день в течение десяти-четырнадцати дней*

3. Для сексуально неактивных мужчин с острым – левофлоксацин** 500 мг перорально один раз в день в течение десяти-четырнадцати дней*

*В зависимости от идентификации патогена и клинического ответа.

[+] Мужчинам с тяжелой инфекцией, требующей госпитализации, потребуется парентеральный путь введения, внутривенно или внутримышечно.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Эпидидимоорхит — это воспаление придатка и самого яичка. Это заболевание может быть вызвано различными факторами, включая инфекции, травмы или другие причины.

Симптомы эпидидимоорхита:

- боль в области яичек;
- отёк и увеличение размеров яичка;
- дискомфорт при мочеиспускании;
- выделения из уретры;
- повышение температуры тела.

Если вы обнаружили у себя подобные симптомы, необходимо обратиться к врачу для диагностики и лечения.

Диагностика эпидидимоорхита включает в себя осмотр врача, анализы мочи и крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки.

Лечение эпидидимоорхита зависит от его причины. Оно может включать антибиотики (антибактериальные препараты системного действия) при бактериальной инфекции, противовоспалительную, обезболивающую терапию и другие методы. В некоторых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство.

Важно следовать рекомендациям врача и не заниматься самолечением, так как это может привести к осложнениям.

Для профилактики эпидидимоорхита необходимо соблюдать личную гигиену, избегать случайных половых контактов, своевременно лечить инфекционные заболевания и обращаться к врачу при появлении симптомов.

Приложение Г1-Г N. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты не применяются.

Утверждено:
Общероссийская общественная Организация «Российское Кардиологическое общество»
Президент РКО,
профессор,
академик РАН

Утверждено:
Общероссийская общественная Организация «Общество специалистов по сердечной недостаточности»
Президент ОССН
профессор,
академик РАН

Утверждено:
Российское научное медицинское общество терапевтов
Президент РНМОТ
профессор,
академик РАН

Утверждено:
Ассоциация Сердечно- сосудистых хирургов России
Президент АССХ,
профессор,
академик РАН

Клинические рекомендации

Дилатационная кардиомиопатия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**I42.0/ I42.6/ I42.7/ I42.8/ I42.9/ I43.0/ I43.1/ I43.2/ I43.8 / O90.3**
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское кардиологическое общество**
- **Общество специалистов по сердечной недостаточности**
- **Российское научное медицинское общество терапевтов**
- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**

Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 13.11.2025).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 5

Термины и определения 9

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 10

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (дилатационной кардиомиопатии) 10

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (дилатационной кардиомиопатии) 10

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП) 13

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний (ДКМП) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 13

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП) 14

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП) 14

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) (ДКМП), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 15

2.1 Жалобы и анамнез 17

2.2 Физикальное обследование 17

2.3 Лабораторные диагностические исследования 18

2.4 Инструментальные диагностические исследования 19

2.5 Иные диагностические исследования при ДКМП 28

2.5.1 Генетическое тестирование и семейный скрининг 28

2.5.2 Биопсия миокарда 30

2.6 Особенности отдельных форм ДКМП 31

2.6.1 Перипартальная кардиомиопатия 31

2.6.2 Кардиомиопатия, связанная с воздействием внешних факторов 34

2.6.2.1 Кардиомиопатия, связанная с действием кардиотоксичных веществ 34

2.6.2.2 Кардиомиопатия, связанная с противоопухолевой терапией 36

2.6.3 Дилатационная стадия заболеваний с исходно гипертрофическим морфофункциональным фенотипом сердца 38

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 39

3.1 Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности 40

3.2 Лечение нарушений ритма сердца у пациентов с ДКМП 43

3.2.1 Лечение желудочковых аритмий и профилактика ВСС 43

3.2.2 Особенности лечения пациентов с ДКМП и фибрилляцией предсердий 48

3.2.3 Интервенционное и хирургическое лечение нарушений ритма сердца у отдельных групп пациентов с ДКМП 49

3.3 Профилактика тромбоэмболических осложнений 53

3.4 Лечение отдельных форм ДКМП 54

3.4.1 Лечение перипартальной кардиомиопатии 54

3.4.2 Особенности лечения кардиомиопатий, связанных с действием кардиотоксичных веществ 58

3.5 Лечение и паллиативная помощь при тяжелой (терминальной) ХСН 59

3.5.1 Лечение тяжелой (терминальной) ХСН у пациентов с ДКМП 59

3.5.2 Паллиативная помощь пациентам при ДКМП 64

3.6 Хирургическое лечение. Обезболивание 69

3.6.1 Хирургическое лечение недостаточности митрального и трикуспидального клапанов при ДКМП 69

3.6.2 Механическая поддержка кровообращения и пересадка сердца при ДКМП71

3.6.3 Обезболивание при хирургическом лечении 73

3.7 Немедикаментозная терапия, диетотерапия 74

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 75

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 79

5.1 Диспансерное наблюдение за пациентами с ДКМП и состояниями, которые могут привести к развитию данного заболевания 80

5.2 Вакцинация против гриппа и пневмококка 81

6. Организация медицинской помощи 82

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 83

Критерии оценки качества медицинской помощи при ДКМП 84

Список литературы 87

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 115

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 116

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 119

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 125

Приложение В. Информация для пациента 134

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 139

Список сокращений

АВ – атриовентрикулярный

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЕССП – ассоциация европейских сердечно-сосудистых патологов

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ББ – бета-адреноблокаторы

БМТ – болезнь модифицирующая терапия

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖА – желудочковая аритмия

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АТХ С09АА Ингибиторы АПФ)

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индексированный показатель конечного диастолического объема

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

КВД - кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый однокамерный*** или двухкамерный***

КВД - Т - кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КЖ – качество жизни

КМП – кардиомиопатия

КРТ – кардиореспираторное тестирование

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса

ЛП – левое предсердие

МедР – медицинская реабилитация

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

МН – митральная недостаточность

МПК – механическая поддержка кровообращения

МП ЛЖ – механическая поддержка левого желудочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МР – митральная регургитация

МССС – система для модуляции сократительной способности сердца

НДКЛЖ – недилатационная кардиомиопатия левого желудочка

НПВ – нижняя полая вена

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НРС – нарушения ритма сердца

НУП – натрийуретический пептид

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность

ОКС – острый коронарный синдром

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОССП – общество сердечно-сосудистой патологии

ОТС – относительная толщина стенок

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

ПКМП – перипартальная кардиомиопатия

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты (АТХ B01AE Прямые ингибиторы тромбина, B01AF Прямые ингибиторы фактора Ха)

ПП – правое предсердие

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с кардиовертером-дефибриллятором

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЗС – толщина задней стенки

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТР – трикуспидальная регургитация

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФВ – фракция выброса

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ХСНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХСНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСЖ – частота сокращений желудочков

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный или двухкамерный***

ЭКС-Т – электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***

ЭхоКГ – эхокардиография

ЕОК – Европейское общество кардиологов. В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями ЕОК. В соответствии с международным документом, выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

РКО – Российское кардиологическое общество.

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics –Американский колледж медицинской генетики и геномики

AECVP – Ассоциация европейской сердечно-сосудистой патологии

AHA – American Heart Association – Американская ассоциация сердца

CPAP – терапия – Constant Positive Airway Pressure Therapy – режим вентиляции лёгких с постоянным положительным давлением на выдохе

EGE– early gadolinium enhancement – раннее контрастное усиление гадобутролом**

EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery – Европейское общество кардиоторакальных хирургов

ESC/ESH – European Society of Cardiology/European Society of Hypertension – Европейское общество кардиологов/Европейское общество гипертонии

FAC – Fractional Area Change – фракционное изменение площади

GCP - good clinical practice

GLS – Global Longitudinal Strain – глобальное продольное систолическое сжатие ЛЖ

HFSS – Heart Failure Survival Score - калькулятор расчетной годичной выживаемости

HV – интервал – интервал между зубцами деполяризации пучка Гиса и желудочков

INTERMACS – Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory – межведомственный регистр механической поддержки кровообращения

LGE – late gadolinium enhancement – позднее контрастное усиление гадобутролом**

LMNA – протеин ламин A/C

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MLHFQ – The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – «Миннесотский опросник качества жизни больных сердечной недостаточностью»

NT-proBNP – N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического петида (N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида мозгового)

RIMP – Right Index of Myocardial Performance – индекс производительности миокарда правого желудочка

TAPSE – Tricuspid Annulus Peak Systolic Excursion – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана

TDI – Tissue Doppler Investigation – тканевое допплеровское исследование

T_2-weigted imaging, T_2-WI – метод T_2 взвешенных изображений

UNOS – United Network for Organ Sharing – объединенная сеть распределения органов.

** – препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

*** – медицинское изделие, имплантируемое при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

— лекарственный препарат для медицинского применения, используемого в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Термины и определения

Болезнь модифицирующая терапия (БМТ) – комплекс лечебных мероприятий, воздействие которого способствует улучшению прогноза и снижению числа повторных госпитализаций из-за декомпенсации сердечной недостаточности, что имеет обоснование в виде современной доказательной базы, основанной на принципах GCP. БМТ при дилатационной кардиомиопатии состоит из медикаментозной терапии, немедикаментозных воздействий и применения электрофизиологических методов по показаниям.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – термин применяется, если внезапная смерть возникла у субъекта с известным при жизни врожденным или приобретенным потенциально фатальным заболеванием сердца, или патология сердечно-сосудистой системы была выявлена на аутопсии и могла быть причиной смерти, или если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены, и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти [1].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – это генетическое или приобретенное заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка (или обоих желудочков), не являющееся следствием ишемической болезни сердца или состояний, приводящих к перегрузке давлением или объемом.

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – это форма ДКМП, которая проявляется признаками сердечной недостаточности в течение последнего месяца беременности или в течение 5 месяцев после родов.

Паттерн экспрессии гена – предсказуемо повторяющийся процесс, в котором наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок.

Уровень достоверности доказательств (УДД) – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным (доказанность пользы).

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации (настоятельность применения).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (дилатационной кардиомиопатии)

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – это генетическое или приобретенное заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка (или обоих желудочков), не являющееся следствием ишемической болезни сердца (ИБС) или состояний, приводящих к перегрузке давлением или объемом (артериальная гипертензия (АГ), пороки сердца).

Быстрая и точная диагностика причин дилатации и дисфункции ЛЖ чрезвычайно важна, поскольку подходы к ведению больных существенно различаются в зависимости от этиологии заболевания.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (дилатационной кардиомиопатии)

Генетические причины. Современные технологии секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) позволили идентифицировать большое количество генов, мутации в которых ассоциированы с развитием ДКМП [2-4]. В 20-40% случаев ДКМП имеет семейный характер и наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, т.е. абсолютное большинство генетически детерминированных случаев относится к спорадическим. Наиболее хорошо генетические причины прослеживаются при семейных формах ДКМП, определяемых как ее развитие у более чем одного члена семьи первой или второй степени родства [5, 6]. Среди генетических факторов, ассоциированных с ДКМП, наиболее часто встречаются укорачивающие мутации гена *TTN* (титина), которые выявляются в 25% случаев семейных и 18% случаев спорадических форм [5] (*Приложение Б1*).

Прогностическое значение бессимптомного носительства мутаций не изучено [7], а способы воздействия на них (генная терапия) не разработаны [8]. Также недостаточно изучен вклад генетических особенностей при сочетании с факторами внешней среды в развитие ДКМП, хотя определенные взаимосвязи между ними описаны. Например, известно, что роль алкоголя в

формировании ДКМП неодинакова для пациентов с различной генетикой [9]. При некоторых формах кардиомиопатии, которые ранее считались исключительно вторичными по отношению к внешним воздействиям (алкоголь, противоопухолевые препараты и др) уже доказана клиническая значимость носительства редких вариантов генетических девиаций (в генах титина (*TTN*), десмоплакина (DSP), филамина (FLNC) и BCL2-ассоциированного атаногена 3 (BAG3)) [2].

Воспаление. Повреждение миокарда, вызванное генетическими причинами или внешними факторами, запускает механизмы воспаления и привлекает иммунокомпетентные клетки в миокард. Наиболее частыми причинами (пост-) воспалительной ДКМП являются инфекции и аутоиммунные заболевания. В биопсийном и аутопсийном материале пациентов с ДКМП часто обнаруживается воспалительная клеточная инфильтрация, а также определяется паттерн экспрессии генов, свидетельствующий об активации иммунных клеток [10]. В процессе ремоделирования миокарда участвуют тучные клетки, макрофаги (М2 – альтернативно активированные макрофаги и миелоидные супрессорные клетки), Т-хелперы (ТН2 и ТН17). При наличии аутоиммунных механизмов заболевания задействованы В-лимфоциты, производящие аутоантитела, которые в дальнейшем формируют иммунные комплексы с собственными антигенами и компонентами комплемента. Иммунные клетки высвобождают цитокины, среди которых трансформирующий фактор роста β1 (TGFβ1), интерлейкины (IL-4, IL-1β, IL-17A, IL-33), фактор некроза опухоли, вызывающие отложение коллагена, фиброз и ремоделирование сердца [11, 12].

Инфекции. Показано, что примерно в 30% случаев развитие ДКМП ассоциировано с последствиями инфекционного процесса [10]. Наиболее прочная взаимосвязь прослеживается между ДКМП и энтеровирусной инфекцией (включая Коксаки вирус А и В). У пациентов с ДКМП часто обнаруживают адено-, герпес- и парвовирусы [13]. Идентификация вирусного генома при биопсии миокарда ассоциирована с большей скоростью прогрессии ДКМП и неблагоприятным прогнозом.

Аутоиммунные заболевания. Такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, являются редкими причинами ДКМП, обуславливая 5-10% случаев [14]. При этом антикардиальные аутоантитела могут выявляться у 60% пациентов с ДКМП и их родственников и могут быть непосредственно связаны с дисфункцией миоцитов и прогнозом заболевания [15].

Воздействие химических агентов и токсинов. *Алкоголь.* Одной из наиболее значимых причин ДКМП в мире является хроническая алкогольная интоксикация (6,9% случаев, у мужчин - 8,9%, у женщин – 2,9%) [16, 17]. Алкогольная кардиомиопатия (КМП) развивается чаще у мужчин 30-55 лет, длительно употребляющих алкоголь. Острое и хроническое употребление алкоголя повреждает тяжелые цепи миозина и снижает сократимость миокарда в целом, а также

способствует воспалительной инфильтрации миокарда [18]. Ацетальдегид, метаболит этанола, нарушает клеточный метаболизм кальция, магния и фосфора, повреждая митохондриальное дыхание [19]. Доказана генетическая предрасположенность к алкогольной КМП **(**варианты усечения гена *TTN* (титина)) [2].

Длительное применение *кокаина* также может приводить к развитию ДКМП и фатальных аритмий [20]. У 4-9% потребителей кокаина, имеющих кардиальные симптомы, выявляется снижение функции левого желудочка (ЛЖ). Это может быть объяснено повышенным высвобождением катехоламинов, обладающих прямым токсическим действием в отношении кардиомиоцитов, их некрозом, повреждением митохондрий [21, 22].

Доказана роль *метамфетамина и аналогичных ему веществ* в развитии ДКМП, особенно среди пациентов моложе 45 лет [23]. У потребителей метамфетамина риск развития ДКМП в 4 раза выше по сравнению с теми, кто его не принимает. Патологические эффекты метамфетамина опосредуются через активацию симпатической нервной системы [24].

Другие стимуляторы, например, экстази (3,4-метилендиокси-N-метиламфетамин или МДМА), соли для ванн, содержащие синтетические катиноны с амфетаминовыми/кокаиноподобными свойствами, такие как мефедрон, метилендиоксипировалерон, содержащий катинон, оказывают кардиотоксическое действие и способствуют развитию КМП, нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти (ВСС) [25].

Описаны разнообразные формы кардиальной патологии на фоне приема *анаболических стероидов*, в том числе развитие ДКМП с систолической дисфункцией миокарда (как обратимой, так и необратимой при прекращении приема препаратов), повышение риска опасных для жизни аритмий [26, 27]. Кардиотоксичность анаболических стероидов повышается при использовании их в высоких дозах, в течение длительного периода времени и при наличии других факторов, усиливающих повреждающий эффект анаболических стероидов, в первую очередь, интенсивных физических нагрузок [28, 29].

Противоопухолевые препараты. Развитие ДКМП следует ожидать при назначении, в первую очередь, препаратов из группы антрациклинов и родственных соединений (доксорубицин**, эпирубицин**, даунорубицин**) и ингибиторов HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека) (трастузумаб**, пертузумаб**), реже – ингибиторов протеасомы, алкилирующих средств, антиметаболитов, противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов [30-32]. Механизмы кардиотоксического воздействия противоопухолевых препаратов различны, антрациклины и родственные соединения вызывают необратимое поражение миокарда в отличие от потенциально обратимых нежелательных реакций, развивающихся в ответ на применение трастузумаба** [33-38].

Патогенез ДКМП: общие аспекты

Дилатация ЛЖ связана с первичным повреждением кардиомиоцитов и заместительным фиброзом [10, 16]. Дилатация приводит к снижению ударного и минутного объемов, нарушению диастолического наполнения желудочков, увеличению конечного диастолического давления. Компенсаторно увеличивается системное сосудистое сопротивление, венозное давление и объем циркулирующей крови, снижается податливость артерий. Таким образом, увеличивается пред- и постнагрузка на ЛЖ, а нарушение систолической функции может сопровождаться диастолической дисфункцией.

Широкий спектр причин ДКМП, обычно медленная прогрессия от повреждения кардиомиоцитов до клинических проявлений сердечной недостаточности (СН) существенно затрудняют раннее воздействие на механизмы развития заболевания [5, 16].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП)

ДКМП – наиболее часто встречающаяся кардиомиопатия. Распространенность, заболеваемость и смертность от ДКМП четко не установлены, имеющиеся данные существенно различаются в зависимости от методологии исследования. Заболеваемость ДКМП оценивается разными авторами как 5-7,5 случаев на 100 тысяч населения в год, распространенность − 13,1-36,5 на 100 тысяч населения [39, 40].

О смертности от ДКМП можно судить по результатам ряда наблюдений. По данным исследования Global Burden of Disease, в 2017 году в мире умерло от алкогольной кардиомиопатии 88,9 (80,9-96,3) тысяч, от других кардиомиопатий – 233,2 (213,7-248,3) тысяч человек, а стандартизованная по возрасту смертность составила соответственно 1,1 (1,0-1,2) и 3,1 (2,8-3,3) случаев на 100 тысяч населения [39].

ДКМП может быть диагностирована в любом возрасте, у мужчин встречается в 2-5 раз чаще, чем у женщин [41].

Во всем мире ДКМП является третьей наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и первой причиной трансплантации сердца [2, 42].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний (ДКМП) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I42.0 – дилатационная кардиомиопатия (застойная кардиомиопатия);

I42.6 – алкогольная кардиомиопатия;

I42.7 – кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов;

I42.8 – другие кардиомиопатии;

I42.9 – кардиомиопатия неуточненная;

I43.0 – кардиомиопатия при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках;

I43.1 – кардиомиопатия при метаболических нарушениях;

I43.2 – кардиомиопатия при расстройствах питания;

I43.8 – кардиомиопатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках;

В МКБ-10 код I42.0 описывается как «Дилатационная кардиомиопатия (застойная кардиомиопатия)». В большинстве случаев, не зависимо от наличия и выраженности клинических симптомов, для кодирования основного диагноза ДКМП следует использовать этот код. Если при обследовании причины не выявлены, генетическая предрасположенность не подтверждена, возможно употребление термина «идиопатическая ДКМП» (также с кодом I42.0).

Код I42.9 (кардиомиопатия неуточненная) может быть использован при невозможности обследования для уточнения этиологии ДКМП.

O90.3 - Кардиомиопатия в послеродовом периоде.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП)

Этиологическая классификация ДКМП затруднена, поскольку точное установление связи с причинным фактором не всегда возможно, генетическое обследование не всегда доступно, а роль генетических факторов не всегда очевидна. Тем не менее, можно выделить довольно обширный список причин, вызывающих ДКМП [43, 44] (*Приложение Б1*). Классификация ДКМП и кодирование диагноза по МКБ10 представлена в *Приложении Б2*.

Эксперты ESC считают, что окончательный диагноз ДКМП должен включать тщательное и последовательное описание как этиологии, так и морфологического и функционального фенотипа заболевания [2].

Примеры формулировки клинического диагноза ДКМП:

ДКМП генетически обусловленная семейная (делеция с.21019A в 72-м экзоне гена *TTN*). ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ), 2 стадия, III функциональный класс (ФК).

Перипартальная кардиомиопатия. Частая наджелудочковая экстрасистолия. ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ), 1 стадия, II ФК.

Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия. ХСНнФВ, 1 стадия, III ФК.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) (ДКМП)

ДКМП характеризуется гетерогенными клиническими проявлениями. Возможна бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [45].

В клинической картине превалируют симптомы (одышка, ортопное, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки голеней и лодыжек) и объективные признаки (набухание шейных вен, гепатоюгулярный рефлюкс, смещение левой границы сердца и верхушечного толчка влево, «ритм галопа», патологические шумы клапанной относительной недостаточности и др.) сердечной недостаточности. У некоторых пациентов с ДКМП возможно развитие болевого синдрома в грудной клетке, в том числе по типу ангинозного [46, 47].

Часто регистрируются различные нарушения ритма и проводимости сердца. В 40-50% случаев диагностируются желудочковые нарушения ритма сердца (НРС): экстрасистолия высоких градаций, пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) [47]. У 15-30% пациентов выявляется фибрилляция предсердий (ФП) [47, 48]. Дилатация камер сердца и нарушения сердечного ритма приводят к развитию тромбоэмболических осложнений у 1-6% больных ДКМП. Возможно сочетание симптомов ДКМП с симптомами поражения других органов и систем, вплоть до полиорганного поражения. Случаи ВСС встречаются, приблизительно, у 12% пациентов с ДКМП [49].

У больных со специфической этиологией ДКМП, клиническая картина может включать симптомы основного заболевания.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) (ДКМП), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии диагностики ДКМП

Диагноз ДКМП устанавливается на основании следующих структурно-функциональных изменений сердца, не обусловленных ишемией миокарда, пороками сердца, артериальной гипертензией:

1. дилатация левого или обоих желудочков сердца (индекс конечного диастолического объема (ИКДО) ЛЖ ≥75 мл/м^2 у мужчин и ≥62 мл/м^2 у женщин) [2, 50, 51];
2. значительное (≤40%) или умеренное (41-49%) снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ [52].

Кроме того, при диагностике ДКМП важно учитывать наличие следующих критериев:

- симптомов и/или признаков ХСН;
- диффузной гипокинезии ЛЖ;

- относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ менее 0,30 (за исключением дилатационной стадии заболеваний с исходно гипертрофическим морфофункциональным фенотипом сердца);
- верифицированной причины дилатации, характерной для ДКМП (генетический дефект, токсический, эндокринный, метаболический, алиментарный, иммунный, аутоиммунный, постинфекционный фактор, беременность).

Диагностические критерии для родственников пациентов с ДКМП

I. У родственников больного ДКМП может определяться недилатационная кардиомиопатия левого желудочка (НДКЛЖ), которая характеризуется наличием левожелудочковой или бивентрикулярной глобальной систолической дисфункции без дилатации (определяемой как ФВ ЛЖ <45%), не объясняемой перегрузкой объемом или давлением или ИБС [2, 51].

II. При отсутствии критериев ДКМП или НДКЛЖ у родственников пациентов с ДКМП, возможно использование следующих диагностических критериев для оценки вероятности диагноза ДКМП.

Диагностические критерии для родственников пациентов с ДКМП [51]:

Основные:

1. Необъяснимое снижение ФВ ЛЖ в пределах 46 - 50%.
2. Необъяснимая дилатация левого желудочка (ИКДО ЛЖ ≥75 мл/м^2 у мужчин и ≥62 мл/м^2 у женщин) с сохраненной систолической функцией.

Дополнительные:

1. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) или атриовентрикулярная (АВ) блокада любой степени.
2. Необъяснимая желудочковая аритмия (ЖА) (>100 желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в час за 24 часа или неустойчивая ЖТ (≥3 желудочковых комплексов при частоте ≥120 ударов в минуту).
3. Сегментарные нарушения локальной сократимости левого желудочка в отсутствие нарушения внутрижелудочковой проводимости.
4. Позднее контрастное усиление (LGE) неишемической природы при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.
5. Признаки неишемических аномалий миокарда (воспаление, некроз и/или фиброз) по данным биопсии миокарда.
6. Наличие сывороточных органспецифичных и специфичных к заболеванию кардиальных аутоантител по одному или более тестам на аутоантитела.

Вероятный диагноз ДКМП у родственника пациента с ДКМП может быть установлен при наличии:

1) одного основного критерия плюс, по крайней мере, одного дополнительного критерия;

2) одного основного критерия плюс выявление причинной мутации у родственника с ДКМП.

Диагноз ДКМП возможен в случае, когда имеют место:

1) два дополнительных критерия;

2) один дополнительный критерий плюс выявление причинной мутации у родственника с ДКМП;

3) один основной критерий, но без каких-либо дополнительных критериев и без генетических данных членов семьи.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда с целью уточнения диагноза [2, 53].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *В первую очередь необходимо оценить клиническую выраженность СН [46]. Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется сбор семейного анамнеза, который должен включать информацию о наличии ДКМП, случаев ВСС, синкопальных состояний, имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), инсультов в молодом возрасте, системных заболеваний у родственников [53]. Семейный характер заболевания устанавливается при наличии у одного или нескольких родственников первой степени родства диагностированной ДКМП, аритмогенной дисплазии правого желудочка, миодистрофии Дюшена или других мышечных дистрофий, ассоциированных с кардиомиопатией [54]. Отсутствие семейного характера ДКМП не исключает генетическую причину заболевания [2].*

У всех пациентов с подозрением на ДКМП рекомендуется сбор анамнеза по употреблению алкоголя и наркотических средств, в том числе семейного анамнеза алкогольной зависимости (с указанием по материнской или отцовской линиям) у родственников 1-2 степени родства [54, 55].

При подозрении на ДКМП рекомендуется подробный сбор фармакологического, бытового и производственного анамнеза с целью установления факта применения токсичных лекарственных средств, наличия токсических производственных вредностей [56].

У всех пациентов с подозрением на ДКМП рекомендуется сбор инфекционного анамнеза, уточнение наличия метаболических или эндокринных расстройств [53, 56-58].

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется проведение антропометрических исследований, перкуссии, пальпации и аускультации при патологии сердца и перикарда с целью уточнения диагноза [2, 46].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- **Комментарии:** *Рекомендуется измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела, проведение термометрии общей, проведение перкуссии и аускультации сердца и легких, аускультации магистральных сосудов (сонных, бедренных и почечных артерий, брюшной аорты), измерение частоты сердцебиения, частоты дыхания, пальпации пульса на лучевых артериях, оценка наличия дефицита пульса, измерение артериального давления (АД) на периферических артериях на правой и левой руках по методу Короткова, пальпации живота, определение размеров печени по Курлову, оценка набухания шейных вен и гепатоюгулярного рефлюкса, определение наличия отеков, изменений пигментации кожи [2, 46].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ДКМП рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого, общего (клинического) анализа мочи, анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня натрия в крови, уровня калия в крови, уровня кальция в крови, уровня фосфора в крови, уровня глюкозы в крови, уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, активности гамма-глютамилтрансферазы в крови), исследование уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови, уровня липопротеинов в крови, уровня тиреотропного гормона в крови, уровня ферритина в крови и исследование насыщения трансферрина железом с целью уточнения диагноза и определения тактики ведения [2, 46].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ДКМП рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови с целью диагностики СН и контроля эффективности лечения [2, 46].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ДКМП рекомендуется определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня активности изоферментов креатинкиназы в крови, исследование уровня тропонинов I, T в крови, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови с целью уточнения диагноза [2, 56].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Постоянно повышенный уровень сывороточной креатинкиназы может*

указывать на миопатии или нервно-мышечные расстройства, включая дистрофинопатии (например, мышечную дистрофию Беккера или Х-сцепленную ДКМП), ламинопатии, десминопатии или, реже, миофибриллярную миопатию [2].

Отсутствие маркеров воспаления не исключает диагноз миокардита, а наличие значительно повышенного уровня С-реактивного белка, часто сопровождающего течение фульминантного миокардита, следует дифференцировать с учетом наличия у пациента иного воспалительного процесса [59, 60].

- Всем пациентам с дилатационным фенотипом при подозрении на миокардит рекомендуется определение содержания антител к антигенам миокарда в крови с целью дифференциальной диагностики и уточнения дальнейшей тактики ведения [59-61].

РКО IIaC (УУР B, УДД 3)

- Пациентам с дилатационным фенотипом и подозрением на миокардит не рекомендуется проводить рутинное серологическое и молекулярно-генетическое тестирование сыворотки крови на наличие вирусной инфекции [60].

РКО IIIC (УУР C, УДД 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендации, сформированные в настоящем разделе, представлены преимущественно на основании данных по применимости инструментальных диагностических исследований при ДКМП, полученных в ходе нерандомизированных исследований, реестров, ретроспективных анализов, клинических случаев или мнений экспертов. В связи с этим наряду с использованием стандартной схемы классов рекомендаций и уровней доказанности указаны категоризации в соответствии с уровнем консенсуса (согласия) экспертов-авторов текущего документа. В данном разделе представлены тезисы из клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024», утвержденных МЗ РФ, рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года «Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности», рекомендаций Европейского общества кардиологов 2023 года «Рекомендации ESC по диагностике и лечению кардиомиопатий» [2, 46, 52].

Инструментальная диагностика при ДКМП

Инструментальное обследование пациентов с ДКМП включает как общие (для всех больных), так и персонализированные (для отдельных фенотипов заболевания) диагностические мероприятия. Поскольку диагноз ДКМП устанавливается в большинстве случаев путем исключения других нозологических форм, сопровождающихся дилатацией полостей сердца и

развитием СН, спектр применяемых инструментальных тестов представлен широко от рутинных до высокотехнологичных.

Эхокардиография

- Эхокардиография (ЭхоКГ) рекомендуется всем пациентам с подозрением на ДКМП для верификации диагноза и установления фенотипа ДКМП (оценка структуры и функции сердца) [2, 50, 51].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *ЭхоКГ является основным методом диагностики/исключения ДКМП. Рекомендовано использование следующих ЭхоКГ критериев [50-52]:*

- увеличение полости левого или обоих желудочков сердца: ИКДО ЛЖ≥75 мл/м^2 у мужчин и ≥62 мл/м^2 у женщин;

- снижение ФВ ЛЖ ≤ 40% или ФВ ЛЖ 41-49%;

- наличие диффузной гипокинезии ЛЖ;

*- снижение ОТС ЛЖ менее 0,30 (ОТС ЛЖ = (2*ТЗСЛЖ)/ КДР ЛЖ) или (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДРЛЖ).*

По результатам ЭхоКГ могут быть исключены другие вероятные причины СН при наличии дилатации полостей сердца (постинфарктный кардиосклероз, пороки сердца), выявляются пристеночные тромбы и оценивается риск развития тромбоэмболии. На острый миокардит может указывать сочетание изолированной дилатации левого желудочка и/или его систолической дисфункции с утолщением стенок миокарда за счет отека при недавнем дебюте заболевания [60].

- ЭхоКГ рекомендуется пациентам с уже установленным диагнозом ДКМП для оценки динамики структурно-функциональных параметров, состояния клапанного аппарата сердца, функции ПЖ, давления в лёгочной артерии, а также для выявления лиц, подходящих для хирургической/инвазивной коррекции клапанных нарушений или трансплантации сердца и в определенных клинических ситуациях [2, 46, 62].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Клапанная недостаточность, не ассоциированная с врожденной или приобретенной патологией клапанов, расценивается как относительная (функциональная) недостаточность и элемент патогенеза ДКМП (следствие дилатации камер сердца и аннулоэктазии)* [62].

- ЭхоКГ рекомендуется пациентам с ДКМП при планировании/проведении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием для оценки структуры и функции сердца [63].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Пациентам с ДКМП повторное проведение ЭхоКГ рекомендовано в следующих клинических ситуациях:*

– при ухудшении/прогрессировании субъективных и объективных симптомов СН;

– пациентам, получающим оптимальную болезнь модифицирующую терапию (БМТ), перед принятием решения о применении интервенционных методов коррекции (клипирование МК, ресинхронизирующая терапия, ЭКС, имплантация устройства для кардиомодулирующей терапии, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, трансплантация сердца);

- при любом сопутствующем инфекционном/воспалительном процессе [63, 64];

- перед плановыми некардиохирургическими вмешательствами;

- в рамках диспансерного наблюдения.

ЭхоКГ необходимо проводить в случае стойкого улучшения симптоматики ХСН на фоне терапии, а также при наличии внутрисердечного тромбоза с целью повторной стратификации риска и соответствующей коррекции показаний для некоторых видов терапии.

Оценка систолической функции ЛЖ при ДКМП

- Для расчета ФВ ЛЖ у пациентов с ДКМП рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона) [64, 65].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Пациентам, у которых качество ЭхоКГ оказалось неудовлетворительным (визуализация <80% эндокарда ЛЖ), рекомендуется проведение ЭхоКГ с использованием контрастных средств, что позволяет лучше оценить границы эндокарда и объёмы ЛЖ [66, 67].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- С целью выявления ранних (субклинических) изменений сократимости ЛЖ у пациентов с подозрением на ДКМП рекомендуется оценка показателя деформации миокарда — продольного систолического сжатия ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), а также скорости систолического движения основания ЛЖ, измеряемой при тканевом допплеровском исследовании (tissue doppler imaging, TDI) [68, 69].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *GLS ЛЖ отражает усреднённую степень систолического укорочения ЛЖ по длинной оси и характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с ФВ ЛЖ при оценке его систолической функции, независимо от причин ее снижения (ишемические, воспалительные, кардиосклеротические) [69, 70].*

Оценка диастолической функции ЛЖ при ДКМП

При ДКМП признаки систолической дисфункции в значительном числе случаев ассоциированы с нарушением диастолической функции ЛЖ.

- Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется ЭхоКГ с оценкой диастолической функции ЛЖ с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений, оценки прогноза и выбора тактики лечения [71].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *При оценке диастолической функции ЛЖ следует ориентироваться на соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), а также на следующие дополнительные критерии повышенного давления наполнения ЛЖ: 1) соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e' >14); 2) индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) (>34 мл/м^2); 3) максимальную скорость ТР (>2,8 м/с), отражающую степень повышения давления в ЛА.*

Оценка структуры и функции ПЖ

При ДКМП структура и функция ПЖ нарушаются первично (при непосредственном поражении миокарда ПЖ) и вторично (при перегрузке ЛЖ и формировании посткапиллярной легочной гипертензии).

- Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется оценка структуры и функции ПЖ с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений [72].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *При оценке и интерпретации размеров, систолической и диастолической функции ПЖ следует использовать стандартный протокол ЭхоКГ.*

Диаметр ПЖ >42 мм у основания и >35 мм на среднем уровне указывает на дилатацию ПЖ. Продольный размер ПП >86 мм, площадь ПП >18 см^2, длина ПП >53 мм и диаметр ПП >44 мм, измеренный в апикальной позиции, указывают на увеличение ПП. Толщина свободной стенки ПЖ >5 мм - признак гипертрофии ПЖ и может свидетельствовать о перегрузке ПЖ давлением. Диаметр НПВ >2,1 см и спадение <50% при вдохе предполагает повышенное давление в ПП и ПЖ.

Систолическая функция ПЖ оценивается по нескольким параметрам: индекс производительности миокарда правого желудочка (RIMP), систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (TAPSE), фракционное изменение площади ПЖ в двухмерной плоскости (FAC), ФВ ПЖ в двухмерной (2D) и трехмерной (3D) плоскости, скорость систолического движения основания латеральной створки трехстворчатого клапана (S'), измеренная при тканевом допплеровском исследовании, продольная деформация и скорость деформации миокарда ПЖ.

Скорость ТР >2,8 м/с соответствует повышению систолического давления в ЛА >36 мм рт. ст. [72].

Чреспищеводная ЭхоКГ

- Пациентам с ДКМП проведение чреспищеводной ЭхоКГ рекомендуется для уточнения элементов структурного и функционального ремоделирования, недостоверно определяемых при трансторакальной ЭхоКГ [64, 71].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия [73].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Для рутинной диагностики ДКМП чреспищеводную ЭхоКГ не используют; обычно к ней прибегают для уточнения структуры и функции сердца, исключения/подтверждения сложных врожденных и/или приобретённых пороков сердца, при подозрении на расслоение аорты, патологию эндокарда и перикарда.*

ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой

- Пациентам с подозрением на ДКМП при умеренной или низкой предтестовой вероятности ИБС рекомендуется ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой (преимущественно – добутамином**) для исключения ИБС [74].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Электрокардиография (ЭКГ)

- Всем пациентам с ДКМП рекомендовано выполнение 12-канальной регистрации электрокардиограммы с оценкой ритма, ЧСС, интервалов и амплитуд элементов ЭКГ с целью диагностики нарушений ритма, проводимости и оценки показаний к ресинхронизирующей терапии или имплантации ЭКС [75].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *ЭКГ не подтверждает и не исключает диагноз ДКМП, однако позволяет уточнить ассоциированные с ДКМП или присущие иным заболеваниям нарушения морфологии и продолжительности QRS, наличие синоаурикулярной, атриовентрикулярной и желудочковых блокад, НРС, признаки гипертрофии миокарда, систолической или диастолической перегрузки желудочков сердца, ишемии миокарда и др. [75].*

Холтеровское мониторирование сердечного ритма

- Пациентам с ДКМП рекомендуется выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма с целью оценки ритма, ЧСС, преходящих нарушений ритма и/или проводимости сердца, эффективности и безопасности антиаритмической терапии [75, 76].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Холтеровское мониторирование сердечного ритма не подтверждает и не исключает диагноз ДКМП, однако позволяет уточнить наличие нарушений ритма сердца и проводимости, преходящую ишемию миокарда, динамику процессов реполяризации. Суточное мониторирование ЭКГ в динамике может выявить нежелательные явления в ходе ритм-урежающей терапии и терапии сердечными гликозидами, девиации технического состояния ЭКС, аппаратов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).*

Нагрузочные ЭКГ – тесты

- Пациентам с ДКМП рекомендуются тесты с физической или фармакологической нагрузкой для верификации изменений на ЭКГ с целью исключения ишемии миокарда, стресс-индуцируемых нарушений ритма сердца, определения толерантности к физической нагрузке [75].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

- МРТ сердца с контрастированием рекомендуется пациентам с ДКМП при первоначальном обследовании с целью оценки морфологических и функциональных характеристик сердца и для дифференциальной диагностики причин кардиомиопатии [2, 77, 78].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *МРТ сердца – высокоточный метод оценки размеров и объемов камер сердца, структуры и функций клапанного аппарата. Возможности МРТ существенно расширяются с использованием контрастных препаратов. МРТ миокарда с контрастированием позволяет выявить дефекты перфузии ишемического характера, зоны микрососудистой обструкции, участки некроза и/или фиброза, воспалительные изменения миокарда (ЛЖ, ПЖ, предсердий), степень выраженности фиброзных изменений и сопутствующего повреждения перикарда, помогает в верификации диагноза и уточнении прогноза пациентов с кардиомиопатиями [79, 80].*

При подозрении на миокардит следует учитывать, что специфичность метода позднего контрастного усиления (LGE) значительно возрастает у больных с активным по гистологическим критериям миокардитом (84%) и снижается в отсутствии некроза кардиомиоцитов. Для диагностики воспалительных заболеваний миокарда дополнительно используется метод раннего контрастного усиления (early gadolinium enhancement, EGE) и метод T_2 взвешенных изображений (T_2-weigted imaging, T_2-WI), который позволяет выявить зоны отека ткани миокарда [59]. Высокая чувствительность МРТ сердца в основном характерна для острых форм миокардита (85%), при хронических миокардитах она составляет лишь 63% [81].

Ограничениями в применении МРТ являются наличие у пациента имплантированных МРТ-несовместимых устройств, металлических конструкций/элементов на сосудах головного мозга, металла в глазницах (абсолютные противопоказания), а также ряд относительных

противопоказаний (клаустрофобия, некоторые металлические импланты, гипертермия, невозможность сохранять неподвижность во время исследования, тахикардия и ФП). Интракоронарные стенты, бо́льшая часть искусственных клапанов сердца, некоторые виды искусственных водителей ритма не препятствуют выполнению МРТ, однако могут создавать артефакты, затрудняющие ее интерпретацию [79, 80].

- МРТ сердца с контрастированием рекомендуется пациентам с ДКМП в динамике для мониторинга прогрессирования заболевания [2].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Коронарография (КАГ)

- КАГ рекомендована пациентам с ДКМП с целью исключения ИБС при высокой предтестовой вероятности ИБС [2, 82].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *КАГ выполняется при высокой вероятности ИБС, и/или положительных результатах стресс-теста, а также при наличии желудочковых нарушений сердечного ритма высоких градаций. Результаты КАГ при направлении пациента в центр компетенции должны быть представлены в оцифрованном виде для обеспечения возможности сравнительных оценок при повторной диагностике.*

Компьютерно-томографическая КАГ

- Выполнение компьютерно-томографической КАГ рекомендовано пациентам с предполагаемой ДКМП при низкой или промежуточной вероятности ИБС, невозможности проведения или малой убедительности результатов неинвазивных методов выявления ИБС [83, 84].

ЕОК IIa B (УУР В, УДД 1)

Комментарии: *Компьютерно-томографическая КАГ - информативный неинвазивный метод оценки проходимости коронарных артерий, обладает высокой отрицательной прогностической значимостью, что позволяет исключать диагноз ИБС у пациентов с низким и/или промежуточным риском болезни* [84].

Радионуклидная диагностика

- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда может быть рекомендована пациентам с ДКМП для исключения причинной или сопутствующей ишемии миокарда [2, 85].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарий: *Для оценки жизнеспособности миокарда может использоваться однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с Tl, Te или позитронная эмиссионная томография с флудезоксиглюкозой [18F][85].*

- Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с флудезоксиглюкозой [18F] рекомендуется пациентам с КМП при подозрении на саркоидоз сердца с целью диференциальной диагностики [2, 85-87].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Наибольшую чувствительность (83%) и специфичность (78%) для выявления саркоидоза сердца имеет ПЭТ миокарда с флудезоксиглюкозой [18F], признанная в настоящее время, наряду с МРТ сердца с контрастироваинем, основным неинвазивным методом ранней диагностики данной патологии [85, 87].*

Рентгенография / компьютерная томография органов грудной клетки

- Прицельная рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография органов грудной полости рекомендуется пациентам с ДКМП для выявления сопутствующих заболеваний легких, нарушений легочной гемодинамики [2, 88].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Рентгенография органов грудной клетки при скрининговых обследованиях может выявлять признаки кардиомегалии (кардиоторакальный индекс >50%). При наблюдении пациентов с ДКМП этот метод уточняет тип нарушений легочной гемодинамики (венозная/артериальная легочная гипертензия), определяет наличие/отсутствие и величину выпота в плевральных полостях, отека легких; исключает/подтверждает альтернативные причины одышки (опухоли легких, интерстициальные болезни легких и др.). Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки требуют сопоставления с клинической картиной, данными ЭхоКГ и ЭКГ.*

- *Основными рентгенографическими признаками ДКМП следует считать: 1) увеличение размеров сердца за счет его левых отделов или чаще - тотальное, степень которого варьирует от относительно небольшой до резко выраженной - по типу cor bovinum; 2) тень сердца приобретает шаровидную форму; 3) при значительном увеличении левого предсердия его конфигурация может приближаться к «митральной» конфигурации; 4) преобладание венозного застоя в малом круге кровообращения (МКК), более редко - признаки легочной артериальной гипертензии [88].*

Катетеризация полостей сердца

- Катетеризация правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) рекомендуется у пациентов с тяжелой ХСН в качестве этапа оценки для трансплантации сердца и/или механической поддержки кровообращения (МПК) [52, 89].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Инвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики может быть рассмотрена у гемодинамически нестабильных пациентов при необходимости выявления механизма декомпенсации СН [2, 89].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: В рутинной практике катетеризация полостей сердца не рекомендована. Проводится преимущественно в случаях, когда этот метод позволит изменить тактику ведения (выбор препаратов, интервенционных методов коррекции гемодинамики), а также для оценки состояния легочного сосудистого сопротивления и принятия решения о методах коррекции легочной гипертензии, особенно у пациентов с терминальной стадией СН, являющихся кандидатами на трансплантацию сердца [52, 89].*

Ультразвуковое исследование легких (и плевральных полостей)

- Трансторакальное ультразвуковое исследование легких рекомендуется пациентам с ДКМП при развитии острой СН или декомпенсации ХСН для выявления признаков интерстициального отека [52, 89].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Трансторакальное ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей рекомендуется пациентам с ДКМП для выявления/уточнения наличия и объема гидроторакса [52, 89].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Эргоспирометрия

Эргоспирометрия используется для определения пикового потребления кислорода (пикVO_2) [90].

- Рекомендуется рассмотреть возможность проведения эргоспирометрии у пациентов с ДКМП для оценки прогноза (перед и после трансплантации сердца): вероятности повторных госпитализаций и смерти, краткосрочной и долгосрочной выживаемости, оценки периоперационных рисков, эффективности болезнь модифицирующей терапии СН и для оптимизации дозирования физических тренировок [91].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Проведение эргоспирометрии требует наличия высококвалифицированного медицинского персонала, соответствующего оборудования, что преимущественно доступно в центрах компетенции СН.*

- Эргоспирометрию для оценки прогноза следует проводить на фоне максимально скорректированной болезнь модифицирующей терапии СН.

- Эргоспирометрия является точным методом дифференциальной диагностики причин одышки, оценки периоперационных рисков, а также определения уровня допустимой и необходимой нагрузки при проведении физической реабилитации.

- Эргоспирометрия остается «золотым» стандартом для определения одногодичного прогноза выживаемости, выявления терминальной стадии ХСН и оценки показаний к трансплантации сердца.

Нагрузочные неинструментальные тесты

- Пациентам с ДКМП рекомендуется проведение нагрузочных тестов для оценки функционального статуса, эффективности лечения и оценки прогноза [2, 46].

ЕОК IIаС (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *В рутинной клинической практике рекомендуется использовать тест 6-минутной ходьбы (Приложение Г1).*

В настоящее время существуют ограниченные данные о диагностической ценности методов инструментальной диагностики при ДКМП, однако имеющиеся подходы позволяют в значительной степени оценить структуру и функцию сердца, уточнить/исключить сопутствующую патологию, определить прогноз, динамику течения заболевания, эффективность комплексной терапии (*Приложение Б3*).

2.5 Иные диагностические исследования при ДКМП

2.5.1 Генетическое тестирование и семейный скрининг

При проведении комплексного генетического тестирования причинный генетический дефект развития ДКМП удаётся обнаружить у 30-70% пациентов с дебютом дилатации полостей сердца до 60 лет. Результат может зависеть от объема проведенного генетического тестирования и перечня генов, вовлеченных в анализ. Отрицательный результат генетического тестирования не позволяет полностью исключить диагноз ДКМП. Методы молекулярно-генетической диагностики имеют большое значение как для подтверждения диагноза ДКМП, определения прогноза пациентов и персонификации профилактики внезапной сердечной смерти, так и для последующего каскадного скрининга членов семьи пробанда [92, 93].

- Пациентам с ДКМП, имеющим начало заболевания в возрасте до 60 лет, рекомендуется проведение генетического консультирования с подробным сбором семейного анамнеза (как минимум до 3-го поколения), выявлением информации о случаях внезапной смерти в семье, сердечно-сосудистой патологии у взрослых родственников и родственников в возрасте до 18 лет, включая информацию о наличии врожденных пороков сердца, с целью определения показаний к генетическому тестированию и возможного типа наследования патологии [92-94].

РКО IIа В (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, имеющим клинические проявления ДКМП в возрасте до 60 лет, рекомендуется проведение комплексного генетического анализа методом секвенирования нового поколения с включением в анализ не менее 15 генов с целью определения возможного типа наследования патологии [95-100].

РКО IIa B (УУР B, УДД 3)

Комментарии: *В ходе исследования должно быть скринировано не менее 15 генов с обязательным включением LMNA, TTN, MYH7, RBM20, FLNC, SCN5A, BAG3, DSP, VCL, TNNT2, TNNC1, TPM1, ACTC1, PLN, NEXN. Генетическое тестирование при ДКМП должно выполняться в сертифицированных диагностических лабораториях, имеющих экспертные навыки в интерпретации генетических вариантов, связанных с развитием кардиомиопатий [92, 99, 101-104].*

- Проведение посмертного генетического исследования образцов сохраненных тканей или ДНК рекомендуется у умерших пациентов с патоморфологически подтвержденной ДКМП, чтобы иметь возможность выполнить каскадный генетический скрининг родственников [92, 105].

РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

- Каскадный генетический скрининг после предварительного медико-генетического консультирования рекомендуется взрослым родственникам первой степени родства пациентов, имеющих патогенный и вероятно-патогенный вариант, ассоциированный с фенотипом, даже при отсутствии у них характерных для ДКМП клинических проявлений, с целью оценки индивидуального прогноза [92].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *При проведении каскадного скрининга членов семьи пробанда рекомендуется сочетать его с клиническим обследованием сердечно-сосудистой системы (анамнестические данные, объективный осмотр, ЭКГ/суточное мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) и ЭхоКГ) [102-104].*

- Клиническое обследование, включающее ЭКГ, суточное мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ), ЭхоКГ, и диспансерное динамическое наблюдение рекомендуется родственникам первой степени родства, у которых установлен тот же патогенный и вероятно-патогенный вариант, что и у пробанда, даже при отсутствии у них характерных для этого заболевания клинических проявлений с целью выявления ДКМП [92, 106].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Периодичность диспансерного наблюдения генотип-положительных фенотип-отрицательных пациентов определяется возрастом и наличием минимальных клинических проявлений. Рекомендуемая частота диспансерного обследования взрослых в*

возрасте до 19 лет – один раз в 1-3 года, в возрасте 20-50 лет – один раз в 2-3 года, в возрасте старше 50 лет - один раз в 5 лет [92].

- Родственников первой степени родства, у которых не выявлен такой же патогенный и вероятно-патогенный вариант, как и у пробанда, рекомендуется вывести из дальнейшего динамического наблюдения в связи с низкой вероятностью развития ДКМП, но с рекомендацией обратиться за повторным обследованием, если у них разовьются симптомы или появятся новые релевантные данные [92, 97, 102, 92, 107].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Рекомендуется предложить родственникам первой степени родства каждые 2–5 лет клиническое обследование с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) и ЭхоКГ, если у пробанда с ДКМП установлены только варианты неопределенной значимости или генетический скрининг не проводился с целью выявления ДКМП [98].

РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

2.5.2 Биопсия миокарда

Биопсия миокарда - процедура оценки сердечной ткани для диагностики кардиомиопатий, миокардитов, лекарственной токсичности, для мониторирования состояния трансплантата при ортотопической трансплантации сердца [108]. Врач-кардиолог должен прибегать к биосии миокарда не рутинно, а только после оценки клинической картины и при наличии возможного диагноза (не проводить биопсию миокарда «во тьме»); что ограничивает морфологический поиск возможных заболеваний.

- Биопсия миокарда рекомендуется пациентам с подозрением на ДКМП при наличии декомпенсированной СН с умеренной и тяжелой дисфункцией ЛЖ, невосприимчивой к стандартному лечению, для уточнения диагноза [2, 108].

ЕОК IIa C (УДД 5, УУР C)

- У пациентов с предполагаемой ДКМП рекомендована биопсия миокарда при подозрении на воспалительную кардиомиопатию или другую специфическую этиологию (инфильтративные заболевания, болезни накопления), которые не могут быть диагностированы другими методами с целью уточнения диагноза [2, 108, 109].

ЕОК IIa C (УДД 2, УУР B)

Комментарии: *Биопсия миокарда с иммуногистохимической оценкой воспалительных клеток и идентификацией вирусных геномов - золотой стандарт для выявления воспаления сердца. Это может подтвердить диагноз аутоиммунного заболевания у пациентов с необъяснимой СН и подозрением на гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, васкулит и саркоидоз. Электронная микроскопия должна применяться при подозрении на*

накопительную или митохондриальную кардиомиопатию. Биопсию миокарда следует проводить в особых ситуациях, когда ее результаты могут повлиять на лечение после тщательной оценки соотношения риска и пользы [2].

Биопсия миокарда должна выполняться опытными командами. В специализированных центрах осложнения биопсии миокарда редки (1-2%). Они включают гематомы, артериовенозный свищ, вазовагальную реакцию, пневмоторакс, аритмии, блокаду сердца, инфекцию, поражение трехстворчатого клапана, эмболию, перфорацию стенки желудочка с гемоперикардом и тампонадой сердца, которая чаще наблюдается при биопсии миокарда из ПЖ, и риск которой оценивается в 0,12-0,4% [86]. Биопсия миокарда из ЛЖ чаще осложняется инсультом или системной эмболией [87].

*Выполнение биопсии миокарда требует специальной профессиональной подготовки, использования точной обработки образцов, традиционного гистологического исследования с гистохимическим, иммуногистохимическим методами, молекулярных и ультраструктурных тестов. Врачу-патологоанатому должны быть предоставлены клиническая информация и предпочтительно семь**,** но не менее пяти фрагментов миокарда размером 1–2 мм, подготовленных согласно рекомендациям [110].*

При отсутствии технической возможности исследования образцы с соблюдением технологических требований рекомендовано направлять в центр компетенции ДКМП.

2.6 Особенности отдельных форм ДКМП

2.6.1 Перипартальная кардиомиопатия

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) развивается в течение последнего месяца беременности или первых 5 месяцев после родов и проявляется СН вследствие развития систолической дисфункции ЛЖ (ФВ обычно <45%) [111, 112]. Диагноз ПКМП является диагнозом исключения. В последние годы заболеваемость имеет тенденцию к увеличению, возможно, в связи с улучшением диагностики этой патологии.

Этиология и патогенез

Этиология ПКМП является многофакторной, причина зачастую остается неизвестной. Факторами, ассоциированными с повышением риска ее развития, являются возраст матери (подростковый или старше 30 лет), негроидная раса, генетическая предрасположенность, повторная, многоплодная беременность, анамнез преэклампсии/эклампсии, курение, употребление кокаина, недостаточное питание, длительное лечение селективными бета 2-адреномиметиками. Значительная роль в развитии ПКМП отводится генетическим факторам. До 20% случаев заболевания развивается у носительниц мутаций в генах, характерных для ДКМП [112, 113]. Редкие варианты усечения в восьми генах обнаружены у 15% женщин с ПКМП, и две трети из них являются вариантами усечения гена титина (TTNtv): 10% пациенток против 1,4% в

контрольной популяции [114]. Другие варианты усечения идентифицированы в генах DSP (1%), FLNC (1%) и BAG 3 (0,2%) [115].

В патогенезе ПКМП обсуждается роль системного ангиогенного дисбаланса, воспаления (отмечается повышенный уровень С-реактивного белка, гамма-интерферона, растворимого белка Fas/APO-1, провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ-6), неконтролируемого оксидативного стресса, вызывающего активацию катепсина Д, который расщепляет пролактин с образованием фрагмента 16 кДа (обладает провововоспалительным, апоптическим и антиангиогенным эффектами, что приводит к повреждению эндотелия и дисфункции миокарда), аутоиммунных нарушений (у многих пациенток выявляются высокие титры аутоантител к миокардиальным белкам). Описан вклад в патологический иммунный ответ феномена химеризма (проникновение клеток плода в организм матери через плацентарный барьер), вирусной инфекции [114-117].

Клиническая картина

ПКМП проявляется СН с систолической дисфункцией ЛЖ. Такие клинические симптомы СН, как одышка, сердцебиение, отеки стоп могут наблюдаться и при нормальном течении беременности, что может приводить к поздней диагностике. ПКМП может манифестировать острой СН, ФП, желудочковыми нарушениями ритма, в том числе фатальными, и/или остановкой сердца. У пациенток с ФВ ЛЖ <35% повышен риск развития тромбоза ЛЖ [53, 118-120].

Диагностика

Необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование для исключения других заболеваний, сопровождающихся СН и снижением ФВ ЛЖ. Всем пациенткам с подозрением на ПКМП должны быть выполнены регистрация ЭКГ, ЭхоКГ и все исследования, входящие в стандарты для пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ, включая в отдельных случаях МРТ, коронарографию, чрезвенозную катетеризацию сердца и биопсию миокарда [119, 120]. Пациенткам с подозрением на ПКМП показано генетическое тестирование и консультирование для исключения генетически-обусловленных случаев ДКМП [111].

Диагноз ПКМП основывается на следующих критериях:

- развитие СН в течение последнего месяца беременности или в течение 5 месяцев после родов,
- отсутствие другой причины СН,
- наличие систолической дисфункции ЛЖ (как правило, ФВ ЛЖ <45%).

Ключевые рекомендации по диагностике ПКМП

- При подозрении на ПКМП у женщин в течение последнего месяца беременности или первых 5 месяцев после родов рекомендуется незамедлительная диагностика для предотвращения отсроченного лечения и связанных с этим возможных осложнений [2, 53, 59, 119, 120].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- С целью диагностики ПКМП рекомендуется уточнить анамнез, подтверждающий начало СН в последний месяц беременности или первые месяцы после родов, установить наличие дисфункции ЛЖ и исключить другие причины снижения ФВ ЛЖ у женщин с подозрением на ПКМП [2, 118, 119].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии: *ПКМП следует подозревать у всех женщин, состояние которых после родов медленно возвращается к исходному (до беременности).*

- Всем пациенткам с предполагаемым диагнозом ПКМП рекомендуется исследование уровня BNP или NT-proBNP в крови с целью диагностики СН и контроля эффективности лечения [2, 46, 53].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- Всем пациенткам с ПКМП рекомендуется регистрация 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) с оценкой ритма, ЧСС, всех интервалов и амплитуд элементов ЭКГ с целью диагностики нарушений ритма и проводимости и оценки показаний к СРТ [2, 118, 119].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- Пациенткам с ПКМП рекомендуется выполнение ЭхоКГ для оценки наличия и степени дисфункции ЛЖ, дилатации ЛЖ и других полостей сердца, наличия внутрисердечного тромбоза [2, 53, 59, 118-120].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *ЭхоКГ при ПКМП позволяет выявить и оценить степень дисфункции ЛЖ, дилатацию ЛЖ и других полостей сердца, митральную и трикуспидальную регургитацию, легочную гипертензию. Иногда определяется внутрисердечный тромбоз, незначительный/умеренный перикардиальный выпот. ЭхоКГ должна повторяться перед выпиской больной, через 6 недель, через 6 месяцев после выписки и ежегодно для оценки эффективности лечения [118, 119].*

- Пациенткам с предполагаемым диагнозом ПКМП может быть рекомендовано проведение дополнительных методов исследования (МРТ, КАГ, чрезвенозной катетеризации правых отделов сердца, биопсии миокарда) для подтверждения диагноза в определенных клинических ситуациях [2, 53, 121].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Для диагностики ПКМП проведение МРТ сердца обычно не требуется в связи с отсутствием патогномоничных признаков, неподтвержденной прогностической ценностью и нежелательным использованием гадобутрола** во время беременности. МРТ сердца с контрастированием можно выполнить после родоразрешения без временного*

*прекращения грудного вскармливания. Однако возможности МРТ для оценки состояния ткани миокарда в рамках дифференциальной диагностики миокардита или ишемического повреждения сердца являются востребованными. Биопсия миокарда не рекомендована при ПКМП в связи с отсутствием данных о пользе результатов биопсии в период беременности для дальнейшей тактики лечения, однако она может рассматриваться у пациенток с тяжелой СН для исключения миокардита. Проведение чрезвенозной катетеризации правых отделов сердца может быть полезно для пациенток в критическом состоянии, которым требуется более полная или постоянная оценка их гемодинамического состояния, в том числе для оценки возможности использования системы желудочковой вспомогательной имплантируемой*** *или трансплантации сердца [118].*

Прогноз при ПКМП определяется этнической принадлежностью, географическим регионом, своевременностью диагностики и лечения. Увеличение ФВ ЛЖ до ≥50% в основном происходит в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза. К предикторам выздоровления относятся более высокая исходная ФВ, грудное вскармливание, развитие ПКМП в послеродовом периоде, отсутствие повышения уровня тропонина, более низкий уровень натрийуретического пептида, отсутствие тромбоза ЛЖ. С неблагоприятным прогнозом ассоциируются ФВ ЛЖ <30% и КДР ЛЖ ≥6,0 см, вовлечение в патологический процесс ПЖ. Кардиомегалия, сохраняющаяся более 4–6 месяцев после постановки диагноза, указывает на плохой прогноз с 50% летальностью через 6 лет [121, 122]. Причиной смерти обычно является ВСС или прогрессирующая СН [53].

2.6.2 Кардиомиопатия, связанная с воздействием внешних факторов

2.6.2.1 Кардиомиопатия, связанная с действием кардиотоксичных веществ

Алкогольная кардиомиопатия

Эпидемиология

Длительное употребление избыточных доз алкоголя является одной из наиболее частых причин развития ДКМП [113, 123-134]. Распространенность алкогольной КМП среди пациентов с ДКМП варьирует от 23 до 47% [55, 126]. Клинический диагноз алкогольной КМП может быть установлен при наличии дилатации левого или обоих желудочков с нарушением систолической функции на фоне длительного употребления алкоголя в значительных количествах и при отсутствии других известных причин [53, 124, 125].

Алкогольная КМП чаще всего возникает у мужчин в возрасте от 30 до 55 лет, которые злоупотребляли алкоголем более 10 лет. Около 14% случаев алкогольной КМП развивается у лиц женского пола, при этом у женщин она развивается при меньшем количестве употребляемого алкоголя, чем у мужчин [53, 126, 127].

Патогенез

Алкоголь и его метаболиты, в первую очередь ацетальдегид, оказывают прямое токсическое действие на кардиомиоциты, повреждают тяжелые цепи альфа-миозина и снижают сократимость миокарда, вызывают нарушение проницаемости мембран для ионов, стимулируют симпатическую нервную систему, приводя к жировой дистрофии кардиомиоцитов, усилению апоптоза кардиомиоцитов с развитием тяжелой воспалительной реакции миокарда и фиброзу [125, 128]. Определенное значение в развитии алкогольной КМП имеет генетическая предрасположенность [113, 125]. Варианты усечения гена *TTN* (титина) представляют собой распространенную генетическую предрасположенность к алкогольной КМП [2].

Клиническая картина

Клинические проявления алкогольной КМП неспецифичны и аналогичны таковым при ДКМП. Клиническая симптоматика представлена проявлениями СН и различными нарушениями ритма (наиболее часто - ФП) [125, 129-132]. Поражение других органов и систем (печень, центральная и периферическая нервная система, скелетные мышцы, поджелудочная железа и желудочно-кишечный тракт) связано с системным действием этанола [125, 133-135].

Диагностика

Нередко на ранних стадиях, до появления симптомов СН, поражение сердца выявляется случайно, при обследовании по поводу других заболеваний, при этом могут выявляться кардиалгии, различные изменения на ЭКГ (экстрасистолия, ФП, изменения сегмента ST и зубца Т) [135]. Пациенты часто отрицают злоупотребление алкоголем. В связи с этим важно обращать внимание на другие клинические проявления, часто связанные с избыточным употреблением алкоголя: особенности поведения (возможна немотивированная агрессивность, связанная с абстиненцией), следы перенесенных травм, разнообразные вегетативные расстройства (включая кардиалгию, потливость), стигмы хронической алкогольной интоксикации (увеличение околоушных желез, гиперемия воротниковой зоны, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, гинекомастия, признаки периферической нейропатии с чувствительными и двигательными расстройствами), некоторые изменения лабораторных показателей (макроцитоз, повышение в крови содержания γ-глутамилтранспептидазы, снижение коэффициента де Ритиса), а также особенности анамнеза (эпизоды транзиторного повышения АД, обусловленные алкогольными эксцессами, эпизоды острого панкреатита с болями в животе и признаками нарушения углеводного обмена с гипергликемией и нарушениями всасывания в кишечнике (склонность к диарее, похудание)) [113, 128]. При ЭхоКГ у части больных в начале заболевания может наблюдаться тенденция к гипертрофии миокарда. В остальном обследование пациентов с алкогольной КМП не имеет специфических отличий от рекомендованного обследования при ДКМП.

2.6.2.2 Кардиомиопатия, связанная с противоопухолевой терапией

Развитие ДКМП и СН следует ожидать при назначении препаратов из группы антрациклинов и родственных соединений (доксорубицин**, эпирубицин**, даунорубицин**) и ингибиторов HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека) (трастузумаб**, пертузумаб**). Реже может наблюдаться при использовании ингибиторов протеасомы, алкилирующих средств, антиметаболитов, противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов [136]. Механизмы кардиотоксического воздействия противоопухолевых препаратов различны. Ключевым медиатором кардиотоксичности, вызванной препаратами группы антрациклинов и родственных соединений, является ингибирование топоизомеразы 2b, что приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК и гибели кардиомиоцитов [32, 137]. Таким образом, антрациклины и родственные соединения вызывают необратимое поражение миокарда, в отличии от потенциально обратимых нежелательных реакций, развивающихся в ответ на применение трастузумаба**. Трастузумаб** (анти-HER2-терапия) - моноклональные антитела, ингибирующие тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), как на поверхности опухоли, так и на кардиомиоцитах. Трастузумаб** не обладает цитотоксическим эффектом, не приводит к гибели кардиомиоцитов, вызывая обратимую дисфункцию.

Прогноз пациента во многом определяется тем, насколько своевременно диагностирована КМП и насколько быстро начато лечение СН.

Кардиотоксичность, вызванная группой препаратов антрациклины и родственные соединения, может проявляться как ранними, так и поздними осложнениями. КМП и клинические проявления СН могут развиваться через несколько месяцев или лет после прекращения терапии доксорубицином** [136, 138-140]. Согласно определению Европейского Общества Кардиологов кардиотоксичностью называют снижение ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии на ≥10% до абсолютного значения <50% на фоне противоопухолевой терапии [141].

- Рекомендуется проводить скрининг факторов риска ССЗ у онкологических больных, а также коррекцию выявленных факторов риска ССЗ с целью снижения риска развития КМП [136, 138, 139].

РКО IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Активная коррекция факторов риска ССЗ до начала противоопухолевого лечения позволяет максимально безопасно осуществлять противоопухолевую терапию [137]. К факторам, повышающим риск развития КМП на фоне противоопухолевой терапии, относятся: продолжительность лечения доксорубицином**, женский пол, генетические факторы, возраст пациента >65 лет или <18 лет, курение, почечная недостаточность, сочетанное применение препаратов из группы антрациклины и родственные соединения с алкилирующими средствами,*

лучевой терапией, исходное повышение сердечных биомаркеров, исходное значение ФВ ЛЖ <50%, электролитные нарушения [136, 138-140].

- Совместное ведение пациента врачом-кардиологом, врачом-онкологом, врачом-гематологом, врачом-радиологом рекомендуется для онкологических пациентов с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обсуждения баланса риск/польза кардиотоксического противоракового лечения [136, 138-141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- ЭхоКГ рекомендуется в качестве метода первой линии для оценки ФВ ЛЖ у пациентов, получающих противоооопухолевую терапию [136, 141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- ЭхоКГ рекомендуется пациентам с высоким риском кардиотоксичности до начала и на фоне противоооопухолевой терапии с целью выявления КМП [136, 141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *У пациентов с высоким риском кардиотоксичности на фоне противоооопухолевой терапии ЭхоКГ рекомендуется каждые два цикла и через 3 месяца после завершения лечения, а у пациентов, получающих антрациклины и родственные соединения, через 3 и 12 месяцев после завершения лечения.*

- Измерение продольного систолического сжатия ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) рекомендуется у пациентов, получающих противоооопухолевую терапию, с целью выявления ранней (бессимптомной) дисфункции ЛЖ [136, 138-141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- МРТ сердца рекомендуется пациентам, получающим противоооопухолевую терапию, для оценки морфологических и функциональных характеристик сердца, если ЭхоКГ неинформативна [136, 141].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с онкологическими заболеваниями рекомендуется исследование уровня тропонинов I, T в крови и BNP или NT-proBNP в крови для выявления кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии [136, 138, 141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *У пациентов с высоким риском кардиотоксичности исследование уровня тропонинов I, T в крови и BNP или NT-proBNP* в крови *следует проводить перед каждым циклом во время химиотерапии антрациклинами и родственными соединениями и через 3 и 12 месяцев после завершения терапии, у пациентов с низким риском - каждые два цикла во время химиотерапии антрациклинами и родственными соединениями и через 3 месяца после завершения лечения.*

- У пациентов с высоким риском кардиотоксичности, получающих противооопухолевую терапию, рекомендуется для первичной профилактики КМП назначение ИАПФ/АРА и ББ [136, 141–145].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

- При выявлении кардиотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевые препараты, рекомендуется оценить соотношение пользы продолжения химиотерапии и риска развития необратимого повреждения сердца [136, 138-141].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Соотношение риска и пользы продолжения кардиотоксичной терапии должно обсуждаться в мультидисциплинарной команде и с пациентом [138, 141].*

2.6.3 Дилатационная стадия заболеваний с исходно гипертрофическим морфофункциональным фенотипом сердца

ДКМП может развиться при наследственной патологии и ССЗ, сопровождающихся гипертрофией ЛЖ. Описаны случаи такой трансформации при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (дилатационная фаза ГКМП-болезни саркомера), некоторых болезнях накопления и при декомпенсации гипертрофированного сердца при АГ [146]. По данным визуализирующих методов толщина стенок ЛЖ и МЖП в таких случаях может соответствовать референсным значениям. Изменение морфофункционального фенотипа, как правило, предшествует прогрессированию симптомов ХСН, развитию ФП и ВСС.

Заподозрить развитие дилатационной стадии ГКМП-фенотипа на этапе уменьшения толщины стенок, увеличения размера полости ЛЖ, снижения ФВ ЛЖ и усугубления диастолической дисфункции может помочь оценка ОТС ЛЖ.

При «классическом» дилатационном морфофункциональном фенотипе выявляют тонкие стенки ЛЖ при увеличенной полости ЛЖ и снижении ФВ. При этом, как правило, ОТС ЛЖ <0,3.

ОТС ЛЖ >0,35 в большинстве случаев свидетельствует о фенотипе ДКМП с относительно толстыми стенками ЛЖ, который может включать дилатационную фазу ГКМП-болезни саркомера и дилатационную фазу фенокопий ГКМП (атаксия Фридрейха, болезнь Фабри и др.). Этот вариант генетически детерминирован, является конечным этапом ремоделирования ЛЖ и развивается у 15-20% пациентов с выше перечисленной патологией, у 5-10% из которых процесс прогрессирует до тяжелой систоло-диастолической дисфункции и выраженной СН [147].

Величина ОТС ЛЖ в пределах 0,30 – 0,35 представляет собой «серую зону», когда этиология КМП может быть различной, но чаще это исход в дилатацию при гипертрофии ЛЖ вследствие длительно существующей и неконтролируемой АГ в сочетании с ожирением с/без сахарного диабета 2 типа. Факторами, ассоциирующимися с развитием дилатационного фенотипа при ГЛЖ,

связанной с АГ, являются более старший возраст, длительность и степень контроля АГ, более высокие цифры АД.

Уточнение причины поражения миокарда у больного, имеющего фенотип ДКМП при наличии относительно толстых стенок ЛЖ, может помочь в выборе правильной стратегии лечения (для своевременного назначения специфической терапии и при оценке противопоказаний для трансплантации сердца).

С целью проведения дифференциального диагноза «классической» ДКМП с дилатационной фазой ГКМП/фенокопий ГКМП необходимо учитывать тип наследования (аутосомно-доминантный/аутосомно-рецессивный), семейный/несемейный характер заболевания, динамику (на протяжении нескольких лет, десятилетий) показателей морфофункционального фенотипа (размер полости ЛЖ, толщину стенок ЛЖ, ФВ ЛЖ, ОТС ЛЖ).

Алгоритм дифференциальной диагностики фенотипа ДКМП в зависимости от ОТС ЛЖ представлен в *Приложении Б4.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение пациентов с ДКМП строится на принципах терапии больных ХСНнФВ и ХСНунФВ [46, 148, 149].

Оптимальное воздействие, направленное на улучшение прогноза жизни и профилактику госпитализаций, включает:

- проведение современной БМТ, основанной на доказательствах;
- оптимальную профилактику жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (КВД) имплантируемого*** с учетом генетического профиля пациента, аблацию аритмогенных субстратов, проведение СРТ, своевременную установку постоянного электрокардиостимулятора имплантируемого*** (ЭКС);
- достижение целевых показателей гемодинамики (ЧСС, АД, нормоволемический статус);
- профилактику тромбоэмболических осложнений (ТЭО);
- достижение и удержание целевых показателей биохимического и гормонального статуса (уровня в крови калия, натрия, кальция, альбумина, тиреотропного гормона, гликированного гемоглобина, ферритина, и индекса насыщения трансферрина железом);

- выявление и коррекцию внекардиальной патологии, которая способствует прогрессированию дисфункции ЛЖ (тиреоидные дисфункции, анемия и железодефицит, депрессия и др.);

- периодический скрининг для выявления прогрессирования атеросклеротических ССЗ, сахарного диабета у лиц с наличием очевидных факторов риска ССЗ с последующей их коррекцией в соответствии с клиническими рекомендациями;

- профилактику инфекционных заболеваний (вакцинации согласно рекомендациям), санацию очагов хронической инфекции;

- БМТ у пациентов с признаками терминальной стадии ХСН;

- направление на трансплантацию сердца, имплантацию системы желудочковой вспомогательной имплантируемой*** и паллиативные меры по показаниям;

- терапию мультидисциплинарной командой с привлечением специалистов соответствующего профиля при наличии значимой коморбидности (онкопатология, ревматологические заболевания, ВИЧ и др.) или беременности.

3.1 Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности

Тактика лекарственной терапии ХСН у пациентов с ДКМП не отличается от тактики лечения пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ, обусловленной другими этиологическими факторами. В связи с этим представляется обоснованным использование последнего варианта клинических рекомендаций по СН [46, 52, 148].

Данные для рекомендаций по лечению бессимптомной дисфункции ЛЖ скудны, что представляет проблему при генетических КМП, при которых значительная часть молодых пациентов без или только с легкими симптомами СН, и заболевание часто выявляется с помощью каскадного скрининга. Поскольку доказано, что основные препараты для лечения ХСН влияют на ремоделирование ЛЖ у пациентов с симптомной дисфункцией ЛЖ, терапия СН первой линии может рассматриваться у пациентов с ранними формами ДКМП для предотвращения прогрессирования дилатации и дисфункции ЛЖ (например, ингибиторы АПФ (ИАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты альдостерона).

- Всем пациентам с симптомной ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ (≤40%) рекомендуются **ИАПФ / валсартан+сакубитрил**, ББ, антагонисты альдостерона, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (иНГЛТ2) (дапаглифлозин**,**

эмпаглифлозин)** в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [46, 52, 148, 150-152].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Одним из важных аргументов в пользу рекомендаций по раннему началу приема 4-компонентной комбинированной базовой терапии и отказа от стандартного ступенчатого подхода к назначению базовой терапии для лечения ХСНнФВ стал анализ преимуществ 4-компонентной терапии, включающей ББ, валсаратан+сакубитрил**, иНГЛТ2 и альдостерона антагонист по сравнению со стандартной 2-компонентной терапией ИАПФ или АРА и ББ [153]. Как показали результаты анализа, 4-компонентная терапия по сравнению с 2-компонентной терапией позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с ХСНнФВ в возрасте 80 лет в среднем на 1,4 года, а пациентов в возрасте 55 лет - на 6,3 года. В другом анализе определяли суммарный эффект применения 4-компонентной терапии, включавшей валсаратан+сакубитрил** и иНГЛТ2, в сравнении с тройной нейрогормональной блокадой как у стабильных, так и декомпенсированных пациентов с ХСН применительно к результатам российских исследований [154]. По данным этого анализа показатель смертности на 100 человеко-лет снижался с 36,8 до 19,9% (относительное снижение риска на 46%) на фоне 4-компонентной терапии. Таким образом, изменение тактики начальной терапии у пациентов с ХСНнФВ заключается в рекомендации как можно более раннего назначения лекарственных препаратов всех четырех классов, с последующим постепенным подбором доз до целевых или максимально переносимых с учетом индивидуальных характеристик пациентов [52].*

- **Валсартан+сакубитрил**** рекомендуется всем пациентам с ДКМП и симптомной ХСНнФВ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за ХСН и сердечно-сосудистой смерти [46, 52, 148, 155, 156].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *В РКИ PARADIGM-HF частота госпитализаций и смертность были значительно ниже при применении валсартан+сакубитрила** по сравнению с эналаприлом** [156]. Среднее время дожития пациентов с ХСНнФВ возрастало на 2,1 года при переводе с ИАПФ на валсартан+сакубитрил** при одновременном статистически значимом улучшении качества жизни пациентов [157].*

- Инициация терапии **валсартаном+сакубитрилом**** вместо ИАПФ/АРА рекомендуется у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций из-за ХСН и сердечно-сосудистой смерти [46, 148].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Критериями стабилизации параметров гемодинамики по данным исследования PIONEER-HF (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure) являются: САД ≥100 мм рт. ст. в предшествующие 6 часов, отсутствие симптомной гипотонии; отсутствие увеличения дозы внутривенных «петлевых» диуретиков за предшествующие 6 часов; отсутствие внутривенного введения периферических вазодилататоров для лечения заболеваний сердца за предшествующие 6 часов; отсутствие внутривенного введения кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов, за предшествующие 24 часа. Данные критерии безопасности рекомендовано соблюдать при назначении валсартана+сакубитрила**** у госпитализированных больных с декомпенсацией ХСН [158].*

- **Валсартан+сакубитрил**** рекомендуется пациентам с ДКМП и ХСНунФВ с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и сердечно-сосудистой смерти [46, 148, 159, 160].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *По результатам исследования PARAGON-HF, в которое были включены пациенты с ХСН и ФВ ≥45%, валсартан+сакубитрил**** по сравнению с валсартаном, снижал вероятность сердечно-сосудистой смерти и общее количество госпитализаций по поводу ХСН на 22% у лиц с медианой ФВ ЛЖ ниже или равной 57% [159, 160].*

- **Дапаглифлозин**** / **эмпаглифлозин**** рекомендуются пациентам с ДКМП и ХСНунФВ с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [46, 148, 161, 162, 163].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *Результаты исследования EMPEROR-Preserved показали эффективность эмпаглифлозина**** в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН у пациентов с ФВ ЛЖ >40% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,90; P <0,001). В исследование были включены пациенты с любой этиологией СН и независимо от наличия СД 2 типа, что позволяет рекомендовать применение препарата при ДКМП в случае, если ФВ ЛЖ выше 40% [161, 162]. В исследовании DELIVER у пациентов с СН и ФВ ЛЖ >40% дапаглифлозин** показал эффективность в снижении риска ухудшения сердечной недостаточности (незапланированной госпитализации по поводу ХСН, либо срочного посещения по поводу ХСН) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73-0,92; P <0,001) [163].*

- Применение **АРА** рекомендуется пациентам с ДКМП и ХСНнФВ только в случае непереносимости валсартана+сакубитрила**** / ИАПФ или валсартана+сакубитрила**** для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [46, 52, 148].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Для пациентов с ХСНнФВ выбор препарата из класса АРА ограничен тремя лекарственными средствами (валсартан, кандесартан, лозартан****), при применении*

которых в РКИ показано улучшение прогноза жизни таких пациентов (таблица 1 Приложения А3) [164-166].

- Применение **ивабрадина**** рекомендуется пациентам с ДКМП и симптомной ХСНнФВ II-IV ФК при синусовом ритме и ЧСС ≥70 в 1 мин., находящимся на терапии рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами ББ, ИАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, антагонистами альдостерона и дапаглифлозином******/эмпаглифлозином******) для снижения риска госпитализаций и смерти по причине ХСН [46, 52, 167] (**ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)**), а также больным, которые неспособны переносить или имеют противопоказания к назначению ББ [46, 52] (**ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)**).

- **Диуретики** рекомендуются пациентам с ДКМП и ХСН с признаками задержки жидкости для улучшения симптомов, а также для снижения риска госпитализации из-за ХСН [46, 52, 168]. (**ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)**).

- Назначение **дигоксина**** может быть рекомендовано пациентам с ХСН II-IV ФК, ФВ ЛЖ ≤40%, синусовым ритмом при сохраняющихся симптомах СН, несмотря на терапию ИАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, ББ, антагонистами альдостерона, дапаглифлозином******/эмпаглифлозином******, для снижения риска госпитализаций из-за ХСН и по любой причине [46, 52, 169, 170].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *Оптимальной дозой дигоксина** для лечения пациентов с ХСН и СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 считается доза, создающая концентрацию препарата 0,8-1,1 нг/мл в крови, обычно она составляет 0,125-0,25 мг/сутки. При длительном применении необходим контроль концентрации дигоксина** в крови [169], а при отсутствии такой возможности – периодическая оценка данных суточного мониторирования ЭКГ для выявления прогрессирующего нарушения АВ-проводимости или полиморфной, политопной желудочковой экстрасистолии и иных признаков передозировки дигоксина**.*

Препараты, рекомендованные для лечения ХСН и их дозы представлены в *таблице 1 Приложения А3*.

3.2 Лечение нарушений ритма сердца у пациентов с ДКМП

ДКМП характеризуется первичным повреждением сердечной мышцы и высоким риском развития НРС, особенно ЖА и ВСС, что связано с фиброзом миокарда и ремоделированием ионных каналов, влияющих на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов [171].

3.2.1 Лечение желудочковых аритмий и профилактика ВСС

В исследованиях показано, что прямой причиной ВСС у пациентов с ХСНнФВ являются ремоделирование и фиброз желудочков, приводящие к острой электрической или механической недостаточности. В связи с этим основой профилактики ВСС при ДКМП являются лекарственные препараты, обладающие антиремоделирующим и антифиброзным эффектами, а также СРТ. В РКИ продемонстрировано, что регресс ремоделирования сердца на фоне применения ББ, антагонистов альдостерона, валсартана+сакубитрила**, иНГЛТ2, а также СРТ снижает риск возникновения устойчивой ЖТ и сопровождается значительным снижением риска ВСС [172-178].

С другой стороны, недавние исследования показывают, что фенотип ДКМП играет определенную роль в риске ВСС. Пациенты, которые имеют генетические формы ДКМП с вариантами PLN, DSP, LMNA, FLNC, TMEM43 и RBM20, имеют существенно более высокую частоту серьезных аритмических событий и ВСС независимо от ФВ ЛЖ, чем пациенты с другими причинами ДКМП. Гены, связанные с более высоким риском аритмий, представлены в основном генами, кодирующими ядерную оболочку (LMNA, EMD, TMEM43), десмосомальными генами (DSP, DSG2, DSC2, PKP2) и некоторыми генами цитоскелета [2].

Усиление аритмического риска — серьезные побочные эффекты некоторых препаратов для лечения заболеваний сердца. В ряде РКИ показано, что структурные изменения сердца с наличием электрической нестабильности являются основным фактором риска развития проаритмических эффектов таких препаратов для лечения заболеваний сердца, как соталол** и др. [179, 180].

- Пациентам с ДКМП рекомендуется коррекция факторов, провоцирующих или ухудшающих течение ЖА (коррекция нарушений электролитов и дисфункции щитовидной железы, отмена лекарств, провоцирующих ЖА), с целью лечения и профилактики аритмий [46, 148].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП рекомендуется назначение ББ с целью лечения симптомной ЖЭ [1].

Комментарий: *ББ необходимо рассматривать в качестве основы антиаритмической терапии ЖА у пациентов с ДКМП и ХСН.*

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП и ХСН может быть рекомендовано назначение амиодарона** для лечения частых симптомных ЖЭ или неустойчивых ЖТ [2, 148, 181].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

- Амиодарон** не рекомендуется для лечения асимптомных неустойчивых ЖТ у пациентов с ХСН по соображениям безопасности (декомпенсация ХСН, проаритмогенный эффект или смерть) [46, 182].

ЕОК III A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Следует учитывать, что применение амиодарона** может ухудшать прогноз у пациентов с ХСНнФВ III-IV ФК. В исследованиях показано, что Амиодарон** снижает частоту рецидивов ЖТ, но может ухудшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХСН. У пациентов с приступами устойчивой ЖТ и блокадой ЛНПГ, у которых была проведена замена обычного КВД*** на КВД-Т*** (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный))***, сопутствующее применение амиодарона** было связано с меньшим сужением QRS, меньшим повышением ФВ ЛЖ, большим риском смерти, трансплантации сердца, а также риском повторного приступа устойчивой ЖТ [182].*

- Использование антиаритмических препаратов, классы IA, IC и IV классов (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (АТХ Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце)) не рекомендуется у пациентов с ДКМП и ХСНнФВ при наличии ЖА по соображениям безопасности (декомпенсация ХСН, проаритмогенный эффект или смерть) [46, 148, 180].

ЕОК III A (УУР C, УДД 5)

- При рефрактерности аритмии к медикаментозной терапии отдельным пациентам с ДКМП и ХСН может быть рекомендована радиочастотная абляция аритмогенных зон с целью получения контроля над желудочковыми тахикардиями или предотвращения повторных разрядов КВД*** [46, 148].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

Первичная профилактика ВСС

- Пациентам с ДКМП и ХСНнФВ при наличии желудочковых нарушений ритма рекомендуется оптимизация доз ИАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, ББ, антагонистов альдостерона с целью снижения риска ВСС [2, 46, 148].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

Комментарии: E*сли пациент находится на терапии ИАПФ или АРА, наличие желудочковых НРС является дополнительным поводом перевода на валсартан+сакубитрил**, так как в РКИ PARADIGM-HF валсартан+сакубитрил** более значимо снижал риск ВСС (на 20%) по сравнению с высокими дозами эналаприла**** у пациентов, уже получавших ББ и антагонисты альдостерона (ОШ = 0,80 (95% ДИ: 0,68–0,94) p=0,008). Величина снижения ВСС при ингибировании неприлизина была максимальной (50%) у пациентов с КВД*** [183, 184].*

- Пациентам с ДКМП, имеющим высокий риск ВСС и нуждающимся в ее первичной профилактике, рекомендуется назначение ББ с целью снижения риска ВСС [1].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *должны назначаться ББ, рекомендованные для лечения ХСНнФВ, с учетом противопоказаний и возможных побочных эффектов.*

- Применение других антиаритмических препаратов (за исключением ББ) не рекомендуется для профилактики ВСС у пациентов с ДКМП [1].

ЕОК IIIA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *использование антиаритмических препаратов I класса (АТХ С01В Антиаритмические препараты, классы I и III) и IV класса (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (АТХ «Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце»)) у пациентов со структурной патологией сердца или систолической дисфункцией может приводить к увеличению риска ВСС и к прогрессированию СН; а применение Амиодарона** у таких пациентов не улучшает прогноз [1].*

- Пациентам с ДКМП и СН с ФВ ЛЖ ≤35%, находящимся на оптимальной медикаментозной терапии, с предполагаемой продолжительностью жизни как минимум 1 год в удовлетворительном функциональном статусе рекомендуется установка КВД*** или КВД-Т*** с целью профилактики ВСС [2, 46, 148].

ЕОК IIa (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Результаты исследования DANISH, в котором более 50% пациентов получали СРТ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), показали, что КВД*** снижает риск ВСС на 50%, но не оказывает значимого влияния на смертность от всех причин [185], однако субанализ этого исследования продемонстрировал, что КВД*** снижал общую смертность у пациентов моложе 70 лет [186]. Более выраженное снижение смертности от всех причин у пациентов с ДКМП, чем у пациентов с ишемической этиологией ХСНнФВ, в результате добавления функции дефибрилляции к СРТ было показано и в исследовании COMPANION [187].*

- Имплантация КВД*** одно- или двухкамерного, или КВД-Т*** рекомендуется для профилактики ВСС пациентам с ДКМП, ожидающим трансплатацию сердца вне лечебного учреждения [1].

ЕОК IIA (УУР С, УДД 5)

Вторичная профилактика ВСС

- Пациентам с ДКМП, имеющим повышенный риск ВСС и нуждающимся в ее вторичной профилактике, рекомендуется назначение ББ для снижения риска ВСС [1].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *ББ, рекомендованные при ХСНнФВ (бисопролол**, метопролол**, карведилол**, небиволол), следует рассматривать в качестве основы антиаритмической терапии у пациентов с ДКМП и высоким риском ВСС.*

- Пациентам с ДКМП, перенесшим эпизод ЖА, приведший к нестабильности показателей гемодинамики (возникшей не в первые 48 ч после острого ИМ и не связанной с

обратимыми причинами), рекомендуется имплантация КВД*** однокамерного или двухмерного или КВД-Т*** в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года при хорошем функциональном статусе, для снижения риска ВСС и смерти от всех причин [1, 185].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Решение об имплантации устройства должно приниматься исходя из качества жизни пациента, ФВ ЛЖ (не установлено, есть ли улучшение выживаемости при ФВ ЛЖ >35%) и при отсутствии у пациента других заболеваний, которые могут привести к смерти в течение ближайшего года. Пациенты с ХСНнФВ должны получать оптимальную медикаментозную терапию ИАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, ББ, антагонистами альдостерона, иНГЛТ2 (дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**) [1, 46].*

- Имплантация КВД*** одно- или двухкамерного рекомендуется пациентам с ДКМП и устойчивой ЖТ при умеренно выраженной дисфункции ЛЖ и снижении ФВ <45% вне зависимости от возможности выполнения радиочастотной абляции аритмогенных зон и результатов процедуры для снижения риска смерти [2, 148, 183].

ЕОК I C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Имплантация КВД*** одно- или двухкамерного, или устройства КВД-Т*** пациентам с устойчивой ЖТ сопровождается увеличением выживаемости по сравнению с применением препаратов для лечения заболеваний сердца [1].*

- Назначение амиодарона** или комбинации амиодарона** с ББ рекомендуется при наличии приступов ЖТ/фибрилляции желудочков (ФЖ) у пациентов с ДКМП, если они отказываются от имплантации КВД***, либо эта операция не может быть выполнена по каким-либо причинам, для снижения риска ВСС [1].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *У пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике ВСС, амиодарон** или его комбинированное применение с ББ являются единственной медикаментозной альтернативой КВД***, способной предупреждать ЖТ/ФЖ и увеличивать продолжительность жизни пациентов.*

- Рекомендуется проводить лечение пациентов с ДКМП и пароксизмами ЖТ/ФЖ параллельно с выявлением и устранением индивидуальных патогенетических факторов, потенциально провоцирующих жизнеугорожающую аритмию [1].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Такими факторами могут быть аритмогенное влияние некоторых лекарственных препаратов и алкоголя, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия), ишемия миокарда.*

3.2.2 Особенности лечения пациентов с ДКМП и фибрилляцией предсердий

По данным ряда исследований, у большинства пациентов с ДКМП и сопутствующей ФП наблюдается значительное и быстрое улучшение ФВ ЛЖ после восстановления синусового ритма. Попытка восстановления синусового ритма и переоценка необходимости имплантации КВД*** через 40 дней после этого может быть оправдана для таких пациентов [188].

- Экстренная наружная электрическая кардиоверсия рекомендуется всем пациентам с ХСН, если ФП привела к гемодинамической нестабильности, для улучшения клинического состояния пациента [46, 148, 189].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- При необходимости фармакологической кардиоверсии пациентам с ДКМП и ФП рекомендуется использование амиодарона** [189].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП применение амиодарона** рекомендуется при пароксизмальной форме ФП в случае неэффективности терапии ББ для контроля ритма [2, 189-191].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 4)

- Для пациентов с ДКМП, ХСНнФВ и постоянной формой ФП назначение ББ рекомендуется в качестве первой линии терапии для контроля частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) [2, 189].

ЕОК I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Оптимальный контроль ЧСЖ при постоянной форме ФП у пациентов с ХСНнФВ подразумевает частоту покоя в диапазоне 70-90 уд/мин. Снижение ЧСЖ менее 70 уд/мин связано с более плохим прогнозом [191].*

- Для пациентов с ХСНнФВ I-III ФК и ФП рекомендуется применение дигоксина** в тех случаях, когда ЧСЖ остается высокой, несмотря на применение ББ, или при невозможности назначения ББ для контроля ЧСЖ [46, 189, 190, 192, 193].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП рекомендуется терапия ИАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, ББ, антагонистами альдостерона для снижения частоты возникновения и рецидивирования ФП [2, 148, 189].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- Радиочастотная абляция аритмогенных зон рекомендуется пациентам с ХСН и симптомной пароксизмальной формой ФП, которая сохраняется, несмотря на ОМТ и лечение ХСН с помощью имплантируемых устройств (кардиостимуляции, СРТ), с целью устранения пароксизмов ФП [52, 189, 194].

ЕОК I A (УУР С, УДД 5)

- Радиочастотная абляция аритмогенных зон ФП в качестве первой линии лечения рекомендуется пациентам с ХСН, независимо от выраженности клинических симптомов, для уменьшения дисфункции ЛЖ, когда КМП высоковероятно ассоциирована с тахикардией [195].

ЕОК I B (УУР B, УДД 2)

- Радиочастотная абляция аритмогенных зон ФП рекомендуется пациентам с ХСНнФВ для снижения частоты госпитализаций по причине СН и риска смерти [194, 196].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *решение о проведении* радиочастотной абляции аритмогенных зон *ФП принимается коллегиально с участием специалистов по медикаметозному и интервенционному лечению ФП, когда есть представление о возможной эффективности аблации, с учетом желания пациента [194, 196].*

- Радиочастотная абляция АВ узла, чаще с последующей бивентрикулярной, а не правожелудочковой стимуляцией, рекомендуется пациентам с ДКМП, если пароксизмы ФП провоцируют тяжелые симптомы, а радиочастотная абляция аритмогенных зон ФП оказалась неуспешной или невозможна [194-196].

РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

- ***Комментарии:*** *Изоляция легочных вен при персистирующей ФП может быть рекомендована пациентам с ХСНнФВ, у которых есть имплантированное устройство (электрокардиостимулятор имплантируемый***, КВД*** или для СРТ), если достижение и поддержание синусового ритма считается вероятным, особенно если дебют ФП ассоциирован с ухудшением симптомов СН или пациент имеет СРТ (или является кандидатом для неё). Изоляция легочных вен с меньшей вероятностью будет успешной у пациентов с длительной формой ФП и выраженной дилатацией правого или левого предсердия* [194-196].

У пациентов с ДКМП возможно развитие других наджелудочковых и желудочковых НРС и нарушений проводимости, которые не представлены в данном разделе. Лечение этих аритмий должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по конкретной нозологии [1, 189, 197].

3.2.3 Интервенционное и хирургическое лечение нарушений ритма сердца у отдельных групп пациентов с ДКМП

Основные показания к интервенционному и хирургическому лечению тахиаритмий у пациентов с ХСН, в том числе на фоне ДКМП, изложены в соответствующих клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации («Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» 2020 г [1]; «Фибрилляция и трепетание предсердий» 2020 г [189]; «Наджелудочковые тахикардии»

2025 г [198]. В настоящем документе представлены отдельные позиции, касающиеся аспектов ведения пациентов с ДКМП.

Показания к ЭКС и КВД*** в отдельных группах ДКМП

Ламинопатии

- У пациентов с мутацией LMNA (с дистрофиями Эмери-Дрейфуса и поясничноконечностными), имеющих стандартные показания, или у которых имеется сочетание удлинения интервала PR с блокадой ЛНПГ, показана имплантация КВД*** одно- или двухкамерного с возможностью электрокардиостимуляции (в случае, если предполагаемая выживаемость составляет ≥1 года), либо устройства КВД-Т*** [199].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *В двух исследованиях у пациентов, имевших мутации LMNA и показания к кардиостимуляции, продемонстрировано, что срабатывания КВД*** из-за ЖА в течение 3 и 5 лет наблюдались у 42% и 52% пациентов соответственно [200], что позволяет при LMNA-ассоциированных нарушениях проводимости отдавать предпочтение имплантации КВД***, а не электрокардиостимулятора однокамерного или двухкамерного*** (ЭКС***).*

Дополнительные факторы риска развития ЖТ и ВСС у пациентов с ДКМП, ассоциированной с мутациями LMNA, которые могут быть приняты во внимание при наличии показаний к имплантации кардиостимулятора [201]:

- *Мужской пол, ФВ ЛЖ <45%, неустойчивые ЖТ, не миссенс-мутация;*
- *Мужской пол, ФВ ЛЖ ≤50%, не миссенс-мутация;*
- *Другие потенциальные факторы риска: мутации сайта сплайсинга и участие в соревновательных видах спорта; PR интервал >230 мс, позднее усиление гадобутролом** среднего отдела межжелудочковой перегородки при МРТ, сниженная деформация перегородки (strain) [199]; наличие АВ-блокады и ФВ ЛЖ <45%.*

Имплантация устройства СРТ целесообразна у пациентов с мутациями LMNA при наличии АВ-блокады и ФВ ЛЖ <50%, если ожидается высокий процент стимуляции желудочков.

Нейромышечные заболевания

При мышечных дистрофиях Дюшенна, Беккера и поясничных типов 2C, 2F и 2I часто встречается ДКМП, иногда в виде преобладающего заболевания [202]. У таких пациентов показания для имплантации ЭКС*** или КВД*** рассматриваются на основании общих рекомендаций [1, 46, 197]. Дистрофии миотоническая 1 и 2 типов, Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясничная 1B типа часто сопровождаются нарушениями проводимости, тахиаритмиями и ДКМП

[202]. Ниже представлены рекомендации по кардиостимуляции лишь для случаев, когда они отличаются от стандартов, предложенных другим пациентам с брадикардией.

- Пациентам с миотонической дистрофией 1 типа и АВ-блокадой 1-2 степени или интервалом между зубцами деполяризации пучка Гиса и желудочков (HV) ≥70 мс рекомендуется постоянная кардиостимуляция, не зависимо от наличия симптомов, для снижения риска смерти [1, 203].

ЕОК I C (УУР C, УДД 4)

Комментарии: *Для прочих нейромышечных заболеваний доказательная база недостаточна, поэтому предлагается применять такие же показания.*

- У пациентов с миотонической дистрофией 1 типа с интервалом PR ≥240 мс или длительностью QRS ≥120 мс может быть рекомендована возможность постоянной кардиостимуляции для снижения риска смерти [1, 2, 204].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5)

Митохондриальные цитопатии

- У пациентов с синдромом Кирнс-Сейра с удлинением интервала PR, любой степенью АВ-блокады, блокадой ножки п. Гиса или фасцикулярной блокадой рекомендуется постоянная кардиостимуляция с целью улучшения прогноза [205].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с синдромом Кирнс-Сейра без нарушения проводимости сердца может быть рекомендована возможность постоянной профилактической кардиостимуляции с целью улучшения прогноза [205].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5)

Система для модуляции сократительной способности сердца

Модуляция сократительной способности сердца изучалась у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ 25-45%, ХСН II-III ФК, узким комплексом QRS (менее 130 мс) и была ассоциирована с небольшим, но статистически значимым улучшением толератности к физической нагрузке и качества жизни. Для определения ее места в лечение пациентов ХСН требуется проведение крупных РКИ с твердыми конечными точками [206 – 208].

Показания к катетерной аблации в отдельных группах ДКМП

Ламинопатии

- У пациентов с ДКМП, ассоциированной с мутациями ламина A/C (LMNA) и рецидивирующими ЖТ, рефрактерными к антиаритмической терапии, может быть рекомендована радиочастотная абляция аритмогенных зон в качестве паллиативной стратегии для временного купирования аритмии [189, 199].

ЕОК IIb B (УУР С, УДД 4)

Некомпактный миокард левого желудочка

- У пациентов с ДКМП, ассоциированной с некомпактным миокардом ЛЖ, может быть рекомендована радиочастотная абляция аритмогенных зон субстрата желудочковой тахикардии для профилактики последующих рецидивов аритмии [209].

ЕОК – нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Описана значительная гетерогенность субстрата ЖА. Риентри ЖА чаще локализуются в областях некомпактного миокарда в средней апикальной части ЛЖ. У пациентов может отмечаться уникальное распределение аритмогенного субстрата по сравнению с другими формами ДКМП: изолированное поражение от средних до апикальных сегментов ЛЖ и сохранение базальных областей. Рекомендуется тщательная предоперационная визуализация для исключения внутриполостных тромбов. Целесообразно направлять пациентов для катетерной аблации в медицинские учреждения с наибольшим опытом лечения ЖТ [209].*

ДКМП, индуцированная тахикардией или желудочковой экстрасистолией

- Радиочастотная абляция аритмогенных зон рекомендуется пациентам с ДКМП, индуцированной наджелудочковой тахикардией, для уменьшения выраженности дисфункции миокарда, которая может быть обратима после ликвидации тахиаритмии [210, 211].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

- Радиочастотная абляция АВ узла с последующей имплантацией электрокардиостимулятора трехкамерного (бивентрикулярного)***для СРТ или стимуляцией пучка Гиса рекомендуется пациентам с ДКМП, если наджелудочковую тахикардию, ответственную за наличие или прогрессирование ДКМП, не удается устранить или контролировать медикаментозно или с помощью аблации субстрата [210].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Радиочастотная абляция аритмогенных зон очага ЖЭ рекомендуется пациентам с ДКМП, индуцированной желудочковой экстрасистолией, для уменьшения выраженности дисфункции миокарда, которая может быть обратима после устранения экстрасистолии [211].

ЕОК – нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Минимальная нагрузка ЖЭ, которая может приводить к ДКМП, составляет 10%. Доля ЖЭ ≥24% от всех сокращений сердца независимо ассоциирована с развитием СН [211]. В популяции пациентов с ХСН, которые были направлены на лечение КМП, вызванная тахиаритмией, выявлялась у 6,8% пациентов. Доля ЖЭ >16% за сутки позволяет уверенно предполагать ДКМП, связанную с ЖЭ (чувствительность 100% и специфичность 87%) [211]. ЖЭ в качестве причины ДКМП обычно имеет следующие отличительные признаки: молодой возраст пациента, как правило, мужчина; без симптомов; без кардиологического или*

семейного анамнеза; регистрируется >10 000 ЖЭ в сутки; морфология ЖЭ – выходной тракт желудочка или фасцикулярная ЖЭ; после подавления ЖЭ улучшается функция ЛЖ; после аблации ЖЭ восстанавливается функция ЛЖ [211].

Нейромодуляция при желудочковых аритмиях у пациентов с ДКМП

Симпатическая денервация сердца (симпатэктомия грудная или симпатэктомия торакоскопическая) имеет доказанную эффективность при синдроме удлиненного интервала QT, катехоламинергической полиморфной ЖТ, но для пациентов с ЖА и с целью профилактики ВСС доказательства эффективности таких методов нейромодуляции (включая стимуляцию блуждающего нерва и спинного мозга) ограничены [212].

- У пациентов с электрическим штормом, при неэффективности или непереносимости ББ, других антиаритмических препаратов и радиочастотной абляции аритмогенных зон, может быть рекомендовано выполнение симпатэктомии грудной или симпатэктомии торакоскопической (симпатической денервации сердца) для купирования аритмии и снижения вероятности рецидивов ЖТ [213].

ЕОК IIb C (УУР С, УДД 4)

3.3 Профилактика тромбоэмболических осложнений

- Назначение антитромботических средств пациентам с ДКМП, ХСНнФВ и синусовым ритмом, если нет других показаний, не рекомендуется в связи с отсутствием их влияния на снижение смертности [214-216].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: *Метаанализ 3 РКИ, в который было включено 5498 пациентов с ХСНнФВ и синусовым ритмом, в том числе одно РКИ с включением пациентов с ДКМП, показал, что антитромботические средства (антагонисты витамина К, ривароксабан**) не только не снижают статистически значимо относительный риск смерти по любой причине, но и увеличивают риск больших кровотечений [216].*

- Пациентам с ДКМП и ОДСН, не получающим терапию антитромботическими средствами по другим показаниям и не имеющим противопоказаний к такому лечению, рекомендуется применение гепарина натрия**, других препаратов группы гепарина или синтетического полисахарида фондапаринукса натрия для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [2, 46, 148].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- Терапия антитромботическими средствами для профилактики ТЭО рекомендуется пациентам с ДКМП при наличии пароксизмальной или персистирующей или постоянной формы

ФП, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в соответствии с клиническими рекомендациями при отсутствии противопоказаний [54, 189, 217].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Согласно Европейскому регистру (EURObservational Research Programme Cardiomyopathy/Myocarditis Registry) среди 3208 больных с кардиомиопатиями частота встречаемости ФП среди больных с ДКМП составила 29,4%, увеличивая риск инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в 2,8 раза [218].*

- Антагонисты витамина К (МНО 2-3) могут быть рекомендованы пациентам с ДКМП, внутрисердечными тромбами и синусовым ритмом [219-223].

ЕОК IIb С (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *Среди пациентов с ДКМП частота тромбозов ЛЖ встречается у 74,4%, ПЖ - у 12,8%, обоих желудочков – у 12,8% пациентов [224]. За 2021-2022 годы выполнено 9 метаанализов наблюдательных исследований или в комбинации с РКИ и 3 ретроспективных наблюдательных исследования, в которых сравнивалась эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с варфарином** у больных с тромбами в полостях сердца и синусовым ритмом. Данные этих метаанализов показали, что ПОАК были либо сопоставимы по эффективности и безопасности с антагонистами витамина К, либо имеют статистически значимые преимущества по этим позициям. Так в метаанализе 16 наблюдательных исследований и 2 РКИ (n=2666) было определено, что у больных с тромбозом ЛЖ и синусовым ритмом ПОАК были связаны со статистически значимым снижением частоты инсульта (ОР 0,63, 95%ДИ 0,42-0,96; p = 0,03), но не было различий в частоте кровотечений (ОР 0,72, 95% ДИ 0,50-1,02; p = 0,07), системной эмболии (ОР 0,77, 95% ДИ 0,41-1,44; p = 0,41), инсульте или системной эмболии (ОР 0,83, 95% ДИ 0,53-1,33; p = 0,45), смертности (ОР 1,01, 95% ДИ 0,64-1,57; p = 0,98) или разрешении тромба ЛЖ (ОР 1,29, 95% ДИ 0,83-1,99; p = 0,26) [225]. В метаанализе 20 наблюдательных исследований (n=2925) применение ПОАК в сравнении с варфарином** у больных с тромбозом ЛЖ и синусовым ритмом ассоциировалось со снижением риска ишемического инсульта (ОР 0,67, 95% ДИ, 0,45-0,98, p = 0,048) и любого кровотечения (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46-0,89, p = 0,009). Статистически значимой разницы между группами лечения для вторичных конечных точек, таких как разрешение тромба, системные тромбоэмболии, большие кровотечения, геморрагический инсульт, общая смертность не наблюдалось [226]. Необходимы РКИ, которые позволят оценить эффективность и безопасность ПОАК в лечении больных с внутрисердечными тромбами.*

3.4 Лечение отдельных форм ДКМП

3.4.1 Лечение перипартальной кардиомиопатии

Лечение ПКМП аналогично лечению СН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ на фоне других заболеваний, и должно проводиться мультидисциплинарной командой специалистов. Дополнительно лечение может включать антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, МПК (имплантацию системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) [116, 117]. Однако лечение ПКМП имеет ряд особенностей, связанных с необходимостью обеспечения безопасности матери и плода или новорожденного, и спецификой патогенеза заболевания.

- Ведение пациенток с ПКМП рекомендуется осуществлять под контролем мультидисциплинарной группы, включающей врачей-кардиологов, врачей-акушеров-гинекологов и врачей-неонатологов, а также при необходимости врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-сердечно-сосудистых хирургов и врачей-педиатров [52, 53, 111, 118,119].

РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Во всех случаях ведение пациенток с ПКМП требует участия экспертной междисциплинарной команды врачей, с постоянным контролем жизненно важных функций матери и плода/ребенка для своевременного проведения лечения, быстрой диагностики и оказания специализированной помощи при возникновении осложнений.*

- Пациенткам с ПКМП медикаментозная терапия СН рекомендуется с учетом беременности и кормления грудью, поскольку некоторые классы лекарств и даже лекарственные препараты внутри одного класса могут быть небезопасными для плода и новорожденного [52, 53, 111, 118, 119, 227].

ЕОК I C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Лечение пациенток с ПКМП проводится в соответствии с рекомендациями по лечению СН с систолической дисфункцией с учетом противопоказаний по назначению препаратов во время беременности и кормления грудью (таблица 2 Приложение А3). Абсолютно противопоказаны во время беременности ИАПФ, АРА, валсартан+сакубитрил**, иНГЛТ2 из-за значительного риска для плода. Использование ББ во время беременности может повлиять на растущий плод, замедляя ЧСС плода, снижая уровень глюкозы в крови и АД плода, в связи с чем при применении ББ рекомендован мониторинг ЧСС и роста плода. Для лечения перегрузки объемом показано назначение «петлевых» диуретиков, но их следует использовать с осторожностью, чтобы избежать снижения маточно-плацентарного кровотока. Сведений о применении эплеренона у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Применение спиронолактона** противопоказано во время беременности. С целью снижения постнагрузки могут применяться органические нитраты. Для инотропной поддержки используют допамин** и левосимендан**, применение которых возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При*

необходимости терапии в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

- У пациенток с ПКМП может быть рекомендована инициация терапии #бромокриптином** с целью снижения риска прогрессирования ХСН и улучшения систолической функции ЛЖ [52, 118, 119, 228, 229].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

- **Комментарии:** *С целью блокады секреции пролактина и устранения его неблагоприятного влияния применяют #бромокриптин**. Присоединение #бромокриптина** к стандартной терапии СН способствует улучшению ФВ ЛЖ и клиническому восстановлению при ПКМП. Рекомендуется применение #бромокриптина** в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки в течение по меньшей мере 1 недели в неосложненных случаях. При тяжелом течении, со снижением ФВ <25% и/или при кардиогенном шоке проводят длительную терапию по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель, а затем 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Препарат останавливает выработку грудного молока, делая грудное вскармливание невозможным* [119, 228, 229].

- Пациенткам с ПКМП терапию #бромокриптином** рекомендуется сочетать с назначением антитромботических средств в профилактических (терапевтических) дозах с целью снижения риска ТЭО [52, 53, 118, 119].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Лечение #бромокриптином** должно сопровождаться назначением антитромботических средств в связи с имеющимися сообщениями о ТЭО на фоне приема препарата (включая инсульт и инфаркт миокарда).*

- Терапия препаратами группы гепарина (эноксапарин натрия**) в профилактических дозах может быть рекомендована для пациенток с ПКМП и тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) для предотвращения образования тромба, учитывая риск гиперкоагуляционного статуса во время беременности [53, 218, 299].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Среди всех форм ДКМП именно при ПКМП наиболее высока частота венозных и артериальных тромбоэмболий, составившая в первые 30 дней после родов 6,8% [229-231]. При отсутствии показаний для антитромботической терапии (ФП, внутрисердечный тромб, признаки системной эмболии) ее проведение не рекомендуется. Однако возможно назначение антитромботических средств (предпочтительнее НМГ (группа гепарина)) в профилактических дозах пациенткам с ПКПМ при крайне низкой ФВ* (менее 40%), *когда это становится необходимым, учитывая высокий риск развития периферических тромбоэмболий, в том числе в сосуды головного мозга, и образования тромба в ЛЖ [118, 119, 231, 299].*

- Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациенткам с ПКМП с внутрисердечным тромбом, обнаруженным при визуализации, или признаками системной эмболии, а также с ФП или трепетанием предсердий [2, 218].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Выбор антикоагулянтной терапии при ПКМП с внутрисердечным тромбом, обнаруженным при визуализации, или признаками системной эмболии, а также с фибрилляцией/трепетанием предсердий зависит от статуса беременности и лактации (таблица 2 Приложение А3).*

- Имплантация одно- или двухкамерного КВД***, ЭКС-Т*** или КВД-Т*** может быть рекомендована пациенткам с ПКМП, если функция желудочков не нормализуется после беременности, в соответствии с действующими рекомендациями [52, 53, 118, 119, 232, 233].

РКО IIbB (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Если у женщины, несмотря на ОМТ, сохраняются симптомы СН и тяжелая дисфункция ЛЖ через 6 месяцев после установления диагноза, имеется блокада ЛНПГ и длительность комплекса QRS>130 мс, рекомендуется проведение СРТ, хотя доказательная база данного метода лечения при ПКМП очень ограничена. Конкретных показаний к применению КВД*** при ПКМП не установлено в связи с малым количеством исследований в этой популяции пациентов. Учитывая быстрые темпы восстановления функции ЛЖ при назначении стандартной терапии СН, ранняя имплантация КВД*** у пациенток с недавно верифицированной ПКМП не должна обсуждаться.*

- У пациенток с ПКМП при неэффективности медикаментозной терапии СН и необходимости проведения постоянной инотропной терапии может быть рекомендована МПК (система желудочковая вспомогательная имплантируемая***), как временная, так и в качестве моста к трансплантации, или трансплантация сердца [53, 118, 119].

РКО IIbB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Трансплантация сердца показана пациенткам, у которых использование механических вспомогательных устройств невозможно или нежелательно, а также, если состояние не улучшается в течение 6-12 месяцев. Для определения/исключения показаний к трансплантации сердца необходимо проведение междисциплинарного консилиума с участием врачей-кардиологов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-сердечно-сосудистых хирургов, врачей-неонатологов. В связи с тем, что все иммунодепрессанты попадают в грудное молоко, необходим отказ от грудного вскармливания [118, 119].*

- Срочное родоразрешение рекомендуется женщинам с ПКМП и нестабильной гемодинамикой или при высоком материнском риске [53, 118, 120].

РКО IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Женщинам с выраженной СН и нестабильной гемодинамикой показано неотложное родоразрешение независимо от срока гестации. В таких случаях рекомендуется кесарево сечение под комбинированной спинальной и эпидуральной анестезией.*

- У пациенток с ПКМП и тяжелой СН может быть рекомендован отказ от грудного вскармливания в связи с высокими метаболическими затратами на лактацию [53, 118, 228].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Подавление лактации может рассматриваться у пациенток с тяжелой СН и низкой ФВ из-за потенциальных эффектов субфрагментов пролактина, высоких метаболических потребностей, связанных с лактацией и кормлением грудью, а также для создания возможности проведения оптимальной терапии ХСН.*

- Всем пациенткам с ПКМП рекомендуется консультирование по поводу риска возможного рецидива во время последующих беременностей, даже при полном восстановлении функции ЛЖ, поскольку они сопряжены со значительным риском заболеваемости и смертности [2, 53, 118, 119].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *при повторных беременностях риск рецидива ПКМП составляет 30-50%. Женщины с ПКМП или анамнезом ПКМП должны получить консультацию относительно риска рецидива, планирования семьи и вариантов контрацепции.*

Данные о безопасности назначения лекарственных препаратов во время беременности представлены в *таблице 2 Приложения А3*.

3.4.2 Особенности лечения кардиомиопатий, связанных с действием кардиотоксичных веществ

Особенности лечения алкогольной кардиомиопатии

Лечение пациентов с алкогольной КМП должно начинаться с полного воздержания от приема алкоголя в дополнение к традиционному лечению СН.

- Пациентам с алкогольной КМП рекомендуется полное воздержание от приема алкоголя для уменьшения выраженности систолической дисфункции ЛЖ, которая может быть обратима [124, 125, 128, 135].

РКО IB (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *В многочисленных наблюдениях отмечена обратимость нарушенной функции ЛЖ после прекращения употребления алкоголя вплоть до полного ее восстановления при ранней абстиненции. Даже если сниженная функция ЛЖ не нормализуется полностью, симптомы и признаки СН уменьшаются после отказа от употребления алкоголя. Если пациент*

не отказывается от алкоголя, общий прогноз остается плохим и уровень смертности достигает 40-50% в течение 3-6 лет [124, 125, 128, 135].

Пациенты с хроническим алкоголизмом могут быть предрасположены к дефициту тиамина, который может приводить к КМП или способствовать ее развитию, поэтому рекомендуется назначать таким пациентам биологически активные добавки, содержащие тиамин и фолиевую кислоту (1 мг в сутки в течение 20-30 дней) [128, 135].

Лечение кардиомиопатии, связанной с кокаином

- Лечение пациентов с кокаиновой ДКМП может быть рассмотрено в соответствии с рекомендациями для лечения ХСНнФВ и ХСНунФВ при условии воздержания от кокаина [53, 123].

РКО IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Описаны случаи обратимости сердечной дисфункции после прекращения употребления наркотиков. Пациентам, являющимся активными потребителями кокаина или имеющим иную наркотическую зависимость, противопоказана трансплантация сердца и МПК (имплантация системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) как мост к трансплантации, на что указано в разделе, посвященном пересадке сердца.*

- У пациентов с кокаиновой ДКМП и риском рецидива злоупотребления кокаином может быть рекомендовано лечение ХСН альфа- и бета-адреноблокаторами с целью потенциальной защиты от α-агонизма кокаина с β1-рецептором [53, 123].

РКО IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: Безопасность и эффективность ББ у пациентов с ДКМП, связанной с кокаином, неизвестна. ББ с α-блокирующими свойствами, например, карведилол** (α1-, β1-, и антагонист β2-рецепторов) может не иметь выраженного α-агонизма с кокаином и быть полезным у пациентов с кокаин-ассоциированной ДКМП, особенно после воздержания от употребления кокаина. Предпочтительными препаратами являются производные бензодиазепина, поскольку они противодействуют адренергическим эффектам, наблюдаемым при употреблении кокаина.*

3.5 Лечение и паллиативная помощь при тяжелой (терминальной) ХСН

3.5.1 Лечение тяжелой (терминальной) ХСН у пациентов с ДКМП

Критерии диагноза тяжелой (терминальной) стадии ХСН включают следующие клинические ситуации, сохраняющиеся на фоне оптимальной медикаментозной и электрофизиологической терапии по показаниям [234]:

1. ХСН III - IV ФК со стойкой тяжелой симптоматикой.
2. Тяжелая дисфункция миокарда вследствие:

- снижения ФВЛЖ ≤30%,
- неоперабельной клапанной патологии,
- врожденных аномалий сердца,
- постоянно высокого (или нарастающего) уровня BNP или NT-proBNP,
- тяжелой диастолической дисфункции или структурной патологии ЛЖ в соответствии с определением ХСН для умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

3. Более 1 незапланированного визита или госпитализации за последние 12 месяцев из-за:

- объемной перегрузки ЛЖ или ПЖ, требующих внутривенного введения высоких доз диуретиков (или комбинированной диуретической терапии),
- низкого сердечного выброса, требующего инотропной поддержки,
- злокачественных аритмий.

4. Тяжелое нарушение толерантности к физической нагрузке: Т6МХ <300 м или VO_2peak <12–14 мл/кг/мин по причине кардиальной патологии.

Наличие дисфункции других органов и тканей вследствие ХСН (например, сердечная кахексия, дисфункция печени, почек и т.д.) или посткапиллярная легочная гипертензия (2 тип) дополняют понятие о терминальной ХСН, но не являются обязательным ее критерием [234].

- Пациентов с тяжелой (терминальной) ХСН рекомендуется направлять в специализированное отделение или амбулаторный центр, обладающие опытом лечения таких больных, с целью снижения числа госпитализаций, улучшения качества жизни (КЖ) и прогноза [148, 234].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Наличие у пациента тяжелой (терминальной) ХСН предполагает три варианта лечения: трансплантацию сердца, имплантацию МПК (имплантацию системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) и паллиативную помощь (последняя не исключает продолжение стандартной терапии СН). Тяжесть пациентов, трудность в подборе медикаментозной терапии требуют консультации или долгосрочного лечения врачами-кардиологами, имеющими опыт такой работы. Специализированная медицинская помощь больным с терминальной стадией СН способна повысить их выживаемость, снизить число госпитализаций и повысить КЖ [235].*

- Пациентов с рефрактерной тяжелой (терминальной) ХСН рекомендуется направлять на трансплантацию сердца при отсутствии очевидных противопоказаний к ней [51, 148, 234, 236].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется рассмотреть имплантацию левожелудочкового обхода в качестве «моста» к трансплантации сердца или постоянного («целевого») лечения у тщательно отобранных пациентов с тяжелой (терминальной) ХСНнФВ и предполагаемой годичной смертностью >50% [46, 51, 148, 236].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с тяжелой (терминальной) ХСН рекомендуется тщательное выявление и контроль задержки жидкости в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (контроль веса, суточного диуреза) [46, 51, 148].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *В зависимости от тяжести состояния пациента при рефрактерном отечном синдроме проводится комбинированная диуретическая терапия или непрерывная инфузия фуросемида**, имеющая преимущества перед болюсным введением этого препарата у больных с тяжелой (терминальной) ХСН, для которых характерно сочетание застоя и гипотензии [237, 238].*

- Рекомендуется у пациентов, получающих терапию диуретиками внутривенно, а также терапию антагонистами альдостерона, средствами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему, оценивать (в стационаре – ежедневно, в амбулаторных условиях – 1 раз в неделю) содержание электролитов крови (исследование уровня калия, натрия, общего кальция в крови), функцию почек (исследование уровня мочевины, креатинина в крови с расчетом СКФ), печени (исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ)), гемоконцентрацию (исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита), а также содержание в крови Исследование уровня альбумина в крови (еженедельно) и однократно - показателей обмена железа (исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование насыщения трансферрина железом) для оценки функции органов-мишеней, контроля терапии и коррекции состояний, влияющих на прогноз и КЖ пациентов с ХСН [46, 239, 240].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Гиперкалиемия на фоне терапии антагонистами альдостерона, ИАПФ, АРА, валсартаном+сакубитрилом** повышает риск смерти пациентов и требует регулярного контроля. Развитие гипокалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии, гемоконцентрации - осложнения интенсивной диуретической терапии, требующие регулярного контроля для предотвращения развития резистентности к петлевым диуретикам, ТЭО, НРС. Для оценки дисфункции органов-мишеней необходим контроль функции почек и печени [240].*

- Непрерывная внутривенная инфузия кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов, может быть рекомендована для облегчения симптомов у пациентов с тяжелой (терминальной) ХСН [46, 148].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Введение левосимендана** может быть рекомендовано пациентам с декомпенсацией тяжелой (терминальной) ХСН, получающим терапию ББ, с целью уменьшения симптомов ХСН [46, 148, 52, 103].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5).

Комментарии: *Инотропная терапия не улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с тяжелой (терминальной) ХСН, но уменьшает симптомы СН и улучшает КЖ пациентов в период ожидания трансплантации сердца, имплантации системы желудочковой вспомогательной имплантируемой*** или проведения паллиативной терапии [234]. Последние метаанализы, посвященные изучению эффективности терапии левосименданом**, показали, что препарат, по сравнению с плацебо и добутамином**, не только более эффективен в уменьшении симптомов ХСН, но и в большей степени улучшает гемодинамические показатели малого круга кровообращения, почечного кровотока, и способствует снижению общей смертности. Терапия левосименданом** ассоциирована с экстрасистолией, головными болями и с гипотензией в период введения препарата, последнее может быть компенсировано инфузией кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (норэпинефрин** в минимальных дозах) [241-243]. Терапия левосименданом** не требует отмены ББ. Эти группы препаратов обладают синергизмом в увеличении сердечного выброса и снижении давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [244].*

- Регулярные периодические инфузии адренергических и дофаминергических средств не рекомендуются пациентам с тяжелой (терминальной) ХСН для улучшения прогноза [245].

ЕОК IIIC (УРР С, УДД 5)

Комментарии: *Прерывистая схема введения допамина**/добутамина** у инотроп-зависимых пациентов приводит к временной компенсации гемодинамических параметров и восстановлению функции органов-мишеней, которая быстро нивелируется на фоне их отмены, поэтому для уменьшения симптомов следует использовать длительное непрерывное введение этих препаратов.*

- У пациентов с тяжелой (терминальной) ХСН, имеющих противопоказания/невозможность проведения МПК (имплантации системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) или трансплантации сердца, в качестве паллиативной терапии в амбулаторных условиях может быть рекомендовано введение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов, для уменьшения симптомов заболевания и повышения КЖ

[245].

РКО IIьС (УРР С, УДД 5)

Комментарии: *С целью инотропной терапии на дому следует рассматривать левосимендан**, минимальные дозы допамина** или добутамина**. Для продолжения инотропной терапии амбулаторно (на дому) следует руководствоваться следующими критериями [245]:*

- *наличие гемодинамической и симптоматической пользы от инфузии препарата (увеличение СИ на 20% или снижение давления заклинивания легочных капилляров);*
- *отсутствие эффекта при попытках улучшения состояния за счет применения периферических вазодилататоров для лечения заболеваний сердца и оптимизации объемного статуса;*
- *ухудшение симптомов при отмене инотропной терапии;*
- *решение консилиума о том, что инфузия кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов, будет применяться не для повышения выживаемости пациента, но лишь в качестве средства, обеспечивающего выписку из стационара, а в амбулаторных условиях – для улучшения функционального статуса;*
- *эффективность в отношении симптомов может быть определена как уменьшение симптомов СН в виде нормализации темпа диуреза, регрессии отечного синдрома, снижения выраженности одышки, может сопровождаться уменьшением энтеральной недостаточности, энцефалопатии.*
- Медикаментозную терапию у пациентов, имеющих тяжелую (терминальную) ХСНнФВ, рекомендуется проводить, соблюдая обычные принципы комбинации ИАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, ББ, антагонистов альдостерона и иНГЛТ2 (дапаглифлозина**/эмпаглифлозина**) для снижения числа госпитализаций из-за СН и смерти [46, 148, 234, 246].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Согласно определению тяжелой (терминальной) ХСН, на момент постановки такого диагноза пациент уже должен иметь оптимальную терапию СН. Констатация терминальной стадии ХСН требует выбора следующих опций: проведение трансплантации сердца, МПК (имплантации системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) или паллиативной терапии, но не подразумевает отмену медикаментозной терапии, которая может быть пересмотрена лишь при наличии состояний, ограничивающих применение базовых препаратов (брадикардия, гиперкалиемия, гипотензия и т.п.). Всегда следует*

*поддерживать применение индивидуально подобранной, максимально переносимой дозы средств, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, антагониста альдостерона и минимально эффективной дозы диуретика, обеспечивающей состояние эуволемии. На данной стадии ХСН следует индивидуализирровать подбор ритмурежающей терапии с учетом низкого ударного объема, в том числе и при тяжелой митральной или трикуспидальной регургитации. Исследования эффектов ивабрадина** в этой когорте больных не проводились, а целевые показатели ЧСС не определены.*

- У пациентов с терминальной ХСН использование ультрафильтрации/ультрагемофильтрации крови может быть рекомендовано только в случаях отсутствия ответа на полноценную диуретическую терапию [52, 51, 246].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Заместительная почечная терапия по сравнению с терапией петлевыми диуретиками не имеет преимуществ, поэтому данный метод не может рассматриваться в качестве терапии первой линии у пациентов с декомпенсированной СН. Критериями для начала заместительной почечной терапии у пациентов с перегрузкой объемом, рефрактерной к диуретической терапии, являются [51, 246]:*

- *олигурия, не отвечающая на восстановление внутрисосудистого объема,*
- *гиперкалиемия (содержание K^+ ≥6,5 ммоль/л в сыворотке крови),*
- *ацидоз (pH артериальной/центральной венозной крови <7,2),*
- *уровень мочевины в сыворотке крови ≥0,25 ммоль/л, уровень креатинина ≥300 мкмоль/л.*

3.5.2 Паллиативная помощь пациентам при ДКМП

Целью паллиативной помощи при ХСН является предотвращение или облегчение физических, психосоциальных, духовных страданий и повышение КЖ пациентов и членов их семей [247]. Лишь около 34% пациентов с ХСН в последние 3 месяца своей жизни получают паллиативную помощь [245, 248]. Начало паллиативной помощи пациентам с ХСН не означает отсутствие шансов на стабилизацию и/или улучшение их состояния и отказ от стандартных методов лечения [248].

- На этапе паллиативной помощи рекомендуется продолжение лечения ХСН и ее осложнений в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в том числе для уменьшения симптомов [236, 248, 249].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Паллиативную помощь пациентам с терминальной ХСН рекомендуется планировать при госпитализации или при первом/ последующих амбулаторных обращениях после выписки из

стационара, а при прогнозируемой продолжительности жизни пациента <6 месяцев рекомендуется рассмотреть его направление в хоспис с целью улучшения качества жизни и облегчения симптомов [236, 247].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- При оказании паллиативной помощи больным с терминальной ХСН рекомендуется мультидисциплинарный подход с частой переоценкой физических, умственных и духовных потребностей пациента [236, 249].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Цели лечения могут изменяться в зависимости от стадии заболевания, тяжести сопутствующей патологии и решения пациента. Необходимо информировать пациента и его родственников о течении заболевания, прогнозе, возможностях лечения и совместно определять цели и задачи терапии [249]. Тяжесть заболевания, психо-когнитивные особенности пациента с ХСН, нарушение его социального функционирования определяют необходимость привлечения для оказания паллиативной помощи мультидисциплинарной команды [236, 249], которая должна включать лечащего врача, медсестер, врача-клинического фармаколога, медицинского психолога и/или врача-психотерапевта, врача по лечебной физкультуре, врача-диетолога, социального работника и других специалистов при необходимости.*

Этапы оказания паллиативной помощи пациентам с СН:

а) Пациентам с терминальной стадией ХСН рекомендуется разработка плана паллиативной помощи и его фиксирование в медицинской документации с указанием предпочтений пациента в отношении вариантов лечения [52, 236, 57, 269].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

б) Пациентам с ХСН рекомендуются обучение и консультации по оптимальному самоконтролю с целью оптимизации тактики ведения [236].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

в) Для пациентов с терминальной стадией ХСН рекомендуется организация мультидисциплинарной команды с целью оказания помощи как пациенту, так и его семье [236, 249].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

г) Рекомендуется пересмотр необходимости основной (доказавшей пользу) терапии ХСН, включая функционирование ИКД***, при достижении больным терминальной стадии ХСН или при улучшении его статуса [236, 249].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

д) Пациентам с терминальной стадией ХСН рекомендуется коррекция базовой терапии и симптоматического лечения в конце его жизни [236].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

е) Рекомендуется пересмотр плана паллиативной помощи при изменении состояния пациента или при изменении его отношения к заболеванию [52, 236].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Паллиативная помощь в лечении отдельных симптомов ХСН

Одышка может быть вызвана венозным полнокровием легких, гидротораксом, метаболическими нарушениями, железодефицитом, тревогой или депрессией, мышечной слабостью. В терминальной стадии СН одышка рефрактерна к стандартной терапии, и для ее коррекции необходимы методы паллиативного подхода [52, 249].

- У пациентов с терминальной ХСН для уменьшения беспокойства, связанного с одышкой, может быть рассмотрено использование производных бензодиазепина [250].

РКО IIbB (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с терминальной ХСН для снижения выраженности одышки рекомендуется проведение дыхательной гимнастики, нервно-мышечной электрической стимуляции [250, 251], использование вспомогательных средств для передвижения (ходунки, кресло-коляска механическая или кресло-коляска с электроприводом).

РКО IIaB (УУР B, УДД 1)

Комментарии: *Преимущества, связанные с введением опиоидов и производных бензодиазепина для пациентов, которые приближаются к концу жизни или умирают, могут перевешивать риски, поскольку паллиативная помощь сосредоточена на создании максимального комфорта и улучшении КЖ. На основании небольших одноцентровых исследований и систематических обзоров показана эффективность и безопасность препаратов из этих групп у пациентов с ХСН [252].*

- Пациентам с терминальной ХСН для устранения **боли** в качестве первой линии терапии рекомендуется парацетамол** (500 мг по требованию), при неэффективности к терапии рекомендовано добавить опиоиды [236].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 5)

- Пациентам с терминальной ХСН с целью уменьшения ощущения **общей слабости** рекомендуются физическая реабилитация и методы энергосбережения (использование вспомогательных устройств для передвижения в виде ходунков, кресла-коляски механической или кресла-коляски с электроприводом) [236].

РКО IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Выраженность общей слабости соотносится с тяжестью ХСН и ассоциирована с полиморбидным фоном. Способствуют развитию слабости низкий сердечный выброс, депрессия, дисэлектролитемия, синдром ночного апноэ, наличие хронических очагов инфекции, железодефицит и др. Специфических фармакологических подходов для лечения слабости не существует, стандартная терапия ХСН в отношении этого синдрома мало эффективна.*

- Рекомендуется проводить диагностику **тревоги и депрессии** у пациентов с ДКМП и терминальной стадией ХСН [52, 253].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

- При выявлении тревоги и/или депрессии рекомендованы прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и лечение у медицинского психолога и/или прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный, мультидисциплинарный подход с использованием немедикаментозных и фармакологических методов лечения [253], включая когнитивно-поведенческую терапию и физические тренировки (**ЕОК IA (УУР B, УДД 3**).

- У больных ХСН производные бензодиазепина рекомендованы как средства первой линии при тревожных расстройствах [254].

РКО IIaA (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с терминальной ХСН для лечения эпизодов депрессивных расстройств может быть рассмотрено назначение сертралина** и эсциталопрама [46].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с терминальной ХСН для лечения депрессивных эпизодов не рекомендуется применение неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов и антипсихотических средств из-за их высокой кардиотоксичности [46].

ЕОК IIIA (УУР C, УДД 5)

Саркопения – это состояние, связанное со старением организма или с хроническим заболеванием, приводящее к потере мышечной массы, снижению силы и производительности мышц. **Кахексия** – это генерализованный процесс потери мышечной, жировой и костной ткани. В настоящее время не существует лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения саркопении.

- Больным с терминальной ХСН и саркопенией рекомендованы физические тренировки, направленные на увеличение силы мышц [255, 256].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

- У пациентов с терминальной ХСН и кахексией может быть рекомендовано включение в схему лечения стимуляторов аппетита, физических тренировок, пищевых добавок (питательные смеси, поливитамины) [255, 257].

ЕОК IIb B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Более выраженные результаты достигаются при совместном назначении физических тренировок и нутритивной поддержки [257, 258].*

Принципы введения энтерального питания в рацион:

- Начинать нутритивную поддержку с малых доз (5 – 10% от уровня истинной потребности в энергии), объем энерговосполнения увеличивать каждые 5 – 7 дней.

- Обязательно добавлять ферментные препараты.

- Контроль эффективности нутритивной поддержки включает оценку индекса массы тела (ИМТ), тощей массы тела, окружности мышц плеча, контроль содержания альбумина в крови и оценку переносимости питательной смеси.

- Пациентам с ХСН в стадии декомпенсации оптимальным является применение олигомерных питательных смесей.

- В период стабилизации состояния для ежедневного приема рекомендовано использовать высокомолекулярные сбалансированные смеси для энтерального питания в количестве 25–50% от суточной энергопотребности.

- При выраженной сердечной кахексии, когда применение энтерального питания невозможно или недостаточно эффективно, возможно сочетание энтерального и парентерального питания [259].

Деактивация медицинских устройств

- Рекомендуется отведение дефибриллятора эндокардиальное*** (отключение дефибриллирующего электрода носимых устройств КВД*** или КВД-Т***) пациентам, имеющим терминальную стадию ХСН, для уменьшения страданий и повышения качества жизни [52, 260, 261].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *Для принятия решения об отведении дефибриллятора эндокардиальном*** необходимо наличие следующих критериев:*

1. диагноз терминальной стадии ХСН, установленный совместно со специалистом по лечению СН;

*2. проведение трансплантации сердца или МПК (имплантации системы желудочковой вспомогательной имплантируемой***) не предполагается;*

3. в случае вменяемости пациента, у него имеется соответствующее желание (его выбор ориентирован на КЖ и общий комфорт).

*Решение об ургентном отведении дефибриллятора эндокардиальном*** (например, наложением магнита на область КВД*** для предотвращения его непрерывного срабатывания) может принять консилиум врачей.*

*Решение об отведении дефибриллятора эндокардиальном*** фиксируется в истории болезни или амбулаторной карте больного, и при согласии пациента, об этом решении информируются его родственники. Отведение дефибриллятора эндокардиальное*** может проводиться в амбулаторных, стационарных условиях или в хосписе [260, 262].*

*Согласно опубликованным данным, в течение последних 30 дней жизни электрошок получали 21-27% пациентов, имеющих КВД*** или КВД-Т***, а в последние 24 часа жизни электрошок перенесли 31%: 55% пациентов из них получили 3 разряда, 32% - более 10 разрядов. При этом медицинский персонал и члены семьи отмечали у умирающих стресс, боль и снижение КЖ [261], а ожидание его повторения вызывало тревожное состояние у пациентов и переживания всей семьи [261, 263].*

- Пациентам с терминальной ХСН рекомендуется оксигенотерапия при **насыщении крови кислородом <90%** (по данным пульсовой оксиметрии или при определении в артериальной крови) для улучшения клинических исходов [46, 52, 263].

ЕОК IB (УРР С, УДД 5)

3.6 Хирургическое лечение. Обезболивание

3.6.1 Хирургическое лечение недостаточности митрального и трикуспидального клапанов при ДКМП

Основные показания к коррекции вторичной митральной недостаточности (МН) представлены в Клинических рекомендациях «Митральная недостаточность» МЗ РФ [264], рекомендациях ЕОК [52, 265] и рекомендациях Американской ассоциации сердца [266]. Функциональная (вторичная) МН выявляется у 75% пациентов с ДКМП, при этом у 30% больных ДКМП регистрируется МН ≥2 степени [264]. МН 3-4 степени существенно снижает выживаемость пациентов и ухудшает течение ХСН [264, 265, 267].

Коррекция митральной регургитации (МР) позволяет уменьшить выраженность СН, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных ДКМП и может рассматриваться как «мост» к последующей трансплантации сердца.

- Решение вопроса о целесообразности коррекции МН у пациента с ДКМП рекомендуется принимать командой специалистов, включающей врача-кардиолога-специалиста по ведению пациентов с тяжелой ХСН, и врача-сердечно-сосудистого хирурга, имеющего опыт коррекции вторичной МН у больных ХСНнФВ [46, 52].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Совместное решение о перспективности хирургического лечения должно быть основано на оценках риска периоперационных осложнений, ожидаемой продолжительности жизни и возможности трансплантации сердца в будущем [52].*

- Пациентам с хронической тяжелой вторичной МН, имеющим ФВ ЛЖ <50% и клинику СН III-IV ФК, сохраняющуюся, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), при наличии низкого риска вмешательства рекомендуется хирургическая коррекция МК [265].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с вторичной МН III-IV степени и ФВ ЛЖ >30%, у которых сохраняется симптомная СН, несмотря на ОМТ (включая СРТ по показаниям), а по данным ЭхоКГ имеется умеренное расширение фиброзного кольца, при наличии высокого риска хирургического вмешательства рекомендуется чрескожная процедура пластики митрального клапана “край-в-край” для улучшения функционального состояния и снижения числа госпитализаций по причине СН [52, 268, 269].

ЕОК IIA (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *Результаты протезирования и пластики МК не различаются, поэтому вопрос о выборе метода хирургической коррекции функциональной МР при ДКМП остается открытым. При протезировании МК важно максимально сохранить подклапанные стуктуры и использовать пластику подклапанного аппарата для уменьшения полости ЛЖ [270].*

- Пациентам, имеющим СН III-IV ФК на фоне ФВ ЛЖ <30% в сочетании с тяжелой вторичной МР, сохраняющейся, несмотря на оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую/ ресинхронизирующую терапию, при невозможности хирургической коррекции МР рекомендуется рассмотреть вопрос о включении в лист ожидания трансплантации сердца [264, 265].

РКО IIaB (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ДКМП коррекция трикуспидальной регургитации (ТР) III-IV степени рекомендуется одномоментно с коррекцией МН для улучшения функционального состояния и снижения риска декомпенсации СН, при этом приоритетно использование клапаносохраняющих методик (аннулопластика) хирургической коррекции трикуспидальной недостаточности (ТН) [265].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

- У пациентов со вторичной ТН I-II степени оперативная коррекция может быть рекомендована при легочной гипертензии (ЛГ), дилатации фиброзного кольца трикуспидального клапана >40 мм, признаках перегрузки ПЖ для снижения риска декомпенсации СН [265].

ЕОК IIB (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *При ДКМП функциональная ТР встречается у 20% пациентов [270] вследствие дилатации полости ПЖ при его объемной перегрузке и ЛГ. Ее выраженность может изменяться в зависимости от функции ПЖ, степени ЛГ и дисфункции ЛЖ, поэтому в ходе терапии должны быть предприняты усилия по максимальной коррекции этих факторов, а*

принятие решения о коррекции ТР мультидисциплинарной командой должно быть основано на представлении о резистентной к терапии ХСН у пациентов с дилатацией фиброзного кольца ТК >40 мм [271].

3.6.2 Механическая поддержка кровообращения и пересадка сердца при ДКМП

Основные показания для проведения МПК изложены в соответствующих клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [272]. В настоящем документе представлены отдельные позиции, касающиеся аспектов ведения пациентов с ДКМП, и позиции, сформулированные после публикации данных рекомендаций.

- МПК рекомендуется пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, сохраняющейся несмотря на ОМТ, а также тем, кому показана трансплантация сердца (находящимся в списке ожидания трансплантации сердца) для уменьшения риска госпитализации из-за СН и риска преждевременной смерти («мост» к трансплантации сердца) [52].

ЕОК IIaC (УУР С; УДД 5)

Комментарии: *Отчет INTERMACS показал, что в 2014 г. 51% имплантаций систем МПК приходилось на долю «моста» к трансплантации сердца [272]. Исследование, проведенное в 2013 г. с участием 332 пациентов, продемонстрировало, что имплантация системы HeartWare привела к выживанию 91% пациентов в течение 180 дней и 84% - в течение 1 года [273], а анализ базы данных United Network of Organ Sharing (UNOS) показал, что пациенты, перенесшие имплантацию механической поддержки (МП) ЛЖ до включения в список ожидания трансплантации сердца, имели более высокую выживаемость по сравнению с теми, у кого применялась исключительно медикаментозная терапия. Аналогичной была эффективность МП ЛЖ, имплантированной во время пребывания в списке ожидания трансплантации сердца [274, 275].*

- МП ЛЖ рекомендуется пациентам с тяжелой СН на фоне низкой ФВ ЛЖ, сохраняющейся, несмотря на ОМТ, для уменьшения риска преждевременной смерти у тех, кто не может быть кандидатом на трансплантацию сердца [52].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарий*: Учитывая острую нехватку донорских органов и повышенную долговечность современных устройств для МПК (системы желудочковой вспомогательной имплантируемой*** *(СтримКардио или HeartMate)), все большее их количество имплантируется в качестве длительной терапии. Эти пациенты обычно имеют противопоказания для проведения трансплантации сердца из-за преклонного возраста, прогрессирующего поражения печени или почек, ожирения, тяжелой ЛГ или злокачественных новообразований. Возможность проведения*

трансплантации сердца появилась вследствие имплантации МП ЛЖ у части пациентов с ИМТ >30 кг/м^2 в результате снижения веса, у части пациентов со вторичной ЛГ – вследствие снижения уровня давления в МКК, и в целом - почти у 15% пациентов с тяжелой СН через 1 год после применения МПК для длительной терапии [272].

- Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) рекомендуется в короткие сроки пациентам с кардиогенным шоком, состояние которых не стабилизируется или продолжает ухудшаться, несмотря на проводимую терапию [276-279].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

- Применение ЭКМО рекомендуется пациентам с синдромом полиорганной недостаточности для стабилизации клинического состояния и оценки неврологического статуса перед установкой долговременной МПК или трансплантацией сердца. [276, 277].

ЕОК IIC (УУР C, УДД 5)

- При веноартериальной ЭКМО рекомендовано по показаниям использовать разгрузку левого желудочка (фармакологическую или механическую). [276-278].

ЕОК IIB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *Использование веноартериальной ЭКМО следует рассматривать для пациентов с ДКМП при острой или прогрессирующей СН с целью стабилизации состояния и «моста» к восстановлению или имплантации долгосрочной МПК, трансплантации сердца. ЭКМО должно рассматриваться с учетом противопоказаний, текущего инфекционного статуса и возможности выполнения последующей имплантации долгосрочной МПК или трансплантации сердца. Разгрузка (декомпрессия) левых камер сердца должна проводиться пациентам при развитии застоя в малом круге кровообращения, отеке легких или превентивно у больных с высоким риском его развития на фоне ЭКМО с целью увеличения выживаемости. Предрасполагающие факторы: резкое снижение фракции выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ или МРТ сердца, выраженная митральная регургитация 3-4 степени. Хирургическая разгрузка осуществляется через дополнительную канюлю, установленную в левое предсердие* [276-278].

- При рассмотрении имплантации системы МПК рекомендуется проведение консультации пациента и членов его семьи по паллиативной помощи [236].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

- Для оценки вероятности выживания при отборе амбулаторных пациентов на трансплантацию сердца может быть рекомендовано проведение эргоспирометрии, которая является основой оценки прогноза [52, 234].

ЕОК IIb C (УУР C, УДД 5).

Комментарии: *Расчетная годичная выживаемость, определенная по Heart Failure Survival Score (HFSS) в диапазоне от высокого до среднего риска, должна рассматриваться как разумная точка отсечения для включения в лист ожидания.*

- При недоступности проведения эргоспирометрии ориентиром для отбора на трансплантацию сердца у пациента с признаками терминальной стадии ХСН может быть рекомендована дистанция, проходимая за 6 минут, составляющая <300 м [46].

РКО IIbC (УУР С, УДД 3).

Комментарии: *Валидация существующих шкал оценки прогноза у больных ХСН в РФ не проводилась. UNOS в 2013 г. предложила алгоритм распределения донорских органов среди пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца по степени их тяжести (Приложение Б5) [275].*

3.6.3 Обезболивание при хирургическом лечении

При хирургическом лечении пациентам с ДКМП и ХСН рекомендуется проводить предварительную фармакологическую подготовку в виде премедикации.

- С целью седации и обеспечения психоэмоционального комфорта вечером накануне операции рекомендуется назначение снотворных и седативных средств, в день операции перед доставкой пациента в операционную рекомендуется применение опиоидов и/или производных бензодиазепина [52, 279, 280].

РКО IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Седация перед поступлением в операционную должна быть минимально достаточной, чтобы не допустить вазодилатации и гипотензии. Из премедикации следует исключить препараты белладонны, как и любые другие препараты, увеличивающие ЧСС [280].*

- Рекомендуется пациентам с ДКМП и ХСН для индукции анестезии использовать #фентанил**, пропофол**, производные бензодиазепина, а для поддержания анестезии - #фентанил**, пропофол**, производные бензодиазепина и галогенированные углеводороды. При кардиохирургических операциях рекомендуется использовать как тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола** и #фентанила**, так и комбинированную анестезию с применением галогенированных углеводородов и #фентанила** на всех этапах операции [52, 280, 281].

РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Препараты, используемые для индукции анестезии: #мидазолам**, диазепам**, пропофол** и #фентанил** в/в в расчетных дозировках. Ввиду наличия выраженного кардиодепрессивного и вазоплегического эффектов не следует использовать для индукции анестезии тиопентал натрия**. Возможная схема индукции анестезии, обеспечивающая*

*достаточную гемодинамическую стабильность: медленное титрование #мидазолам** в дозе 50 – 150 мкг/кг в комбинации с #фентанилом** в дозе 3 – 5 мкг/кг. Альтернативный метод индукции: медленное введение пропофола** в дозе 0,8–1,5 мг/кг с предварительным использованием #фентанила** в дозе 3 – 5 мкг/кг [280]. У пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики для индукции анестезии может быть использован кетамин**.*

*Все препараты, используемые для поддержания общей внутривенной анестезии, в той или иной степени угнетают сократительную способность миокарда. Пропофол** вызывает вазодилятацию и оказывает умеренное отрицательное инотропное действие [282].*

- Рекомендуется пациентам с ДКМП и ХСН для обезболивания в раннем послеоперационном периоде использовать опиоиды в возрастных дозировках [52, 279, 280, 281].

РКО IIаВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *В первые сутки после операции могут быть использованы тримеперидин** либо морфин**. При наличии специальных дозаторов эффективным является применение пациент-контролируемой анальгезии фентанилом**. При сохранении выраженного болевого синдрома в дальнейшем могут быть использованы тримеперидин**, морфин**, фентанил** по показаниям.*

- Не рекомендуется пациентам с ДКМП и ХСН для обезболивания в раннем послеоперационном периоде в качестве препаратов первой линии рассматривать НПВП [52, 282].

ЕОК IIIВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *НПВП увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, а также частоту декомпенсации ХСН, развития почечной недостаточности и ТЭО [282].*

3.7 Немедикаментозная терапия, диетотерапия

- Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется отказ от употребления алкоголя, отказ от курения, отмена кардиотоксических лекарственных препаратов при возможности, устранение производственных и бытовых вредностей [52].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП и ХСН рекомендуется контроль водно-солевого обмена [52].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Объем употребляемой жидкости должен составлять 1,5 – 2 л/сутки, если больной находится в стадии стабильной компенсации ХСН. Исследования последних лет не подтвердили необходимость жесткого ограничения потребления соли, хотя в клинических рекомендациях указано, что пациентам с СН следует контролировать количество потребляемой соли (не более 6 г в сутки) [46]. Недавнее международное РКИ SODIUM-HF, в котором изучалось снижение пищевого натрия до уровня менее 100 ммоль (т.е. <1500 мг/день)*

при ХСН, показало, что у амбулаторных пациентов снижение потребления натрия не привело к уменьшению частоты клинических событий (госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи по поводу ССЗ или смерти от всех причин) [283].

- Всем больным с ДКМП и клиническими проявлениями СН рекомендуется самостоятельный ежедневный мониторинг веса для снижения вероятности застоя и предотвращения обострения ХСН [52].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *У пациентов с ДКМП следует поддерживать нормальный трофологический статус (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м^2) [46].*

- Тяжелые физические нагрузки и соревновательные виды спорта не рекомендованы пациентам с ДКМП [2, 52].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

На пациентов с ДКМП могут быть распространены общие положения (цели, задачи, принципы, модули) и рекомендации по медицинской реабилитации (МедР) больных ХСН [52, 284, 285]. Цель МедР - улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов с ДКМП. Основные компоненты комплексной программы МедР могут быть объединены в следующие модули: 1) ОМТ, дополненная, при необходимости, инвазивными, интервенционными вмешательствами; 2) физическая реабилитация; 3) психологическая реабилитация; 4) образовательный модуль; 5) динамическое наблюдение.

- Пациентов с ДКМП рекомендуется включать в программы комплексной МедР с целью улучшения их КЖ и прогноза [52, 284, 285].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Участие в программах комплексной МедР способствует повышению КЖ (за счет уменьшения тяжести симптомов, увеличения толерантности к нагрузке, нормализации психоэмоционального статуса), улучшению приверженности лечению и прогноза (за счет снижения частоты госпитализаций, кардиальной и общей смертности).*

- У пациентов с ДКМП рекомендуется раннее начало реабилитационных мероприятий для обеспечения более благоприятного течения и исхода заболевания [284].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: В случае стабильного течения заболевания, «раннее начало» предполагает инициацию реабилитации сразу после установления диагноза / при первом контакте с пациентом;*

в случае прогрессирования заболевания или хирургического лечения – сразу после стабилизации витальных функций.

- Рекомендуется всех пациентов с ДКМП информировать по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой, обучать методам самоконтроля и самопомощи для повышения приверженности лечению, его безопасности и эффективности [52, 284, 285].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Пациенты с ДКМП должны быть обучены признакам, симптомам ХСН и НРС. Все пациенты должны получить рекомендации по допустимой (безопасной) физической активности (бытовой, профессиональной, рекреационной, сексуальной) и питанию (потребление соли, жидкости, белка); отказаться от курения и/или избегать пассивного курения; должны быть обучены методам самоконтроля, знать целевые значения контролируемых параметров (пульс, АД, масса тела, водный баланс) и их допустимые колебания. Пациентам должен быть объяснен алгоритм действий в случае ухудшения самочувствия [52, 284, 285]. Пациенты с ДКМП должны быть информированы о недопустимости употребления веществ, способных ухудшить течение заболевания (алкоголь, анаболические стероиды, кокаин, метамфетамины и другие) [51, 53].*

- Пациентам с ДКМП рекомендуется проведение психодиагностического скрининга и выявление психосоциальных факторов риска для определения показаний к их коррекции с целью повышения приверженности лечению, качества самоконтроля, улучшения КЖ и прогноза [52, 286, 287].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *К психосоциальным факторам риска, обладающим доказанным негативным влиянием на приверженность лечению, качество самоконтроля, вовлекаемость в программы МедР, продуктивность взаимодействия с врачом, качество жизни и прогноз относятся депрессия, тревога, хронический стресс, когнитивные дисфункции, социальная изоляция и низкая социальная поддержка. При ХСН депрессия является независимым предиктором общей летальности, а ее распространенность составляет 20% [286, 287].*

- У пациентов с ДКМП может быть рекомендовано проведение скрининговой оценки когнитивных функций для индивидуализации программ МедР с целью повышения их эффективности и безопасности [283, 286, 288].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Комментарии*: Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с ХСН достигает 73% [288]. Ухудшение памяти, внимания, концентрации, мышления, речи, исполнительных функций, нарушения гнозиса и праксиса отрицательно сказываются на обучаемости пациентов, их приверженности лечению, качестве самоконтроля, способности к*

принятию решений, затрудняют сотрудничество с врачом, повышают риск социальной изоляции, снижают безопасность и эффективность лечения [288]. Участие в комплексных программах МедР, особенно в программе физической реабилитации, способствует улучшению когнитивного профиля пациентов [286, 288].

- Пациентов с ДКМП, имеющих психосоциальные факторы риска, рекомендуется направлять на прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный для углубленного психодиагностического обследования и психокоррекции с целью повышения приверженности лечению, качества самоконтроля, улучшения КЖ и прогноза [2, 284, 286].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5).

- Всем пациентам с наследственной ДКМП, в отношении которых принято решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора***, а также лицам, перенесшим смерть члена семьи, обусловленную кардиомиопатией, рекомендуется проведение приема (тестирования, консультации) медицинского психолога первичного [2].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ДКМП в возрасте ≥60 лет может быть рекомендовано проводение скрининга для выявления синдрома старческой астении с целью индивидуализации программы МедР и определения показаний к комплексному гериатрическому обследованию [284, 289].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4).

Комментарии: *Для скрининга рекомендуется использовать опросник «Возраст не помеха» (Приложение Г2). Пациентов с результатом ≥ 5 баллов следует направлять в гериатрический кабинет для выполнения комплексной гериатрической оценки. Распространенность синдрома старческой астении увеличивается с возрастом, у пациентов с ХСН составляет 15 – 74% [289].*

- Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с ДКМП, в том числе, с использованием телемедицинских технологий, для оценки эффективности и безопасности лечения, своевременной коррекции программы МедР, повышения приверженности пациентов лечению [52, 284, 285].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5).

- Пациентов с ДКМП, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется включать в программы физической реабилитации с целью повышения физической работоспособности, улучшения КЖ, снижения частоты госпитализаций по поводу СН [52, 284, 285].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ДКМП перед включением в программу физической реабилитации рекомендуется проводить тщательную клиническую оценку с целью выявления противопоказаний

к проведению теста с физической нагрузкой и физическим тренировкам для предотвращения ятрогенных осложнений вмешательства [284, 290].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: Абсолютные противопоказания к проведению теста с физической нагрузкой и к физическим тренировкам при ДКМП и стабильной ХСН: неконтролируемые гемодинамически значимые НРС; острые состояния (эндокардит, перикардит, ТЭЛА, эмболии иной локализации, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, диссекция аорты); анемия тяжелой степени; ЧСС ≥120 уд/мин., САД ≤90 мм рт. ст.; выраженные когнитивные нарушения; отсутствие продуктивного контакта с больным; отказ пациента.*

- Пациентам с ДКМП, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется проведение теста с физической нагрузкой для определения класса функционального состояния и стратификации риска больных с целью формирования индивидуализированной программы физической реабилитации [52, 284, 290].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5).

Комментарии: *Предпочтительно в качестве теста с физической нагрузкой у пациентов с ДКМП использовать эргоспирометрию, однако, могут быть использованы велоэргометрия, тест с 6-минутной ходьбой. У пациентов с синдромом старческой астении оценка физического состояния может быть выполнена с использованием теста «встань и иди» с контролем времени выполнения. В зависимости от результатов клинической оценки и теста с физической нагрузкой пациенту назначаются: 1) групповые или индивидуальные занятия; 2) контролируемые физические тренировки (на базе лечебно-профилактического учреждения, под руководством и наблюдением медицинского персонала), или неконтролируемые (самоконтролируемые) физические тренировки (пациент должен быть обучен методам контроля), или частично контролируемые (с комбинированным контролем – медицинским и самостоятельным); 3) определяются интенсивность нагрузки (с использованием % ЧСС макс. и/или % резерва ЧСС, % peakVO_2, шкалы Borg (Приложение ГЗ), продолжительность и периодичность занятий. При исходно низкой толерантности к физической нагрузке (<3 МЕТ) продолжительность 1 занятия составляет не более 15 мин, периодичность – ежедневно, не менее 3 раз в день; при исходно средней толерантности к физической нагрузке (3-5 МЕТ) продолжительность занятий составляет 15-30 мин, периодичность – ежедневно, 1-2 раз в день; при исходно высокой толерантности к физической нагрузке (>5 МЕТ) продолжительность 1 занятия – 30-60 мин, целевая периодичность –5-7 дней в неделю [284].*

- Пациентам с ДКМП рекомендуются регулярные аэробные физические тренировки кардиореспираторной выносливости для увеличения и поддержания физической работоспособности, улучшения КЖ и снижения риска госпитализации [52, 284, 289].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5).

Комментарии: *Для тренировки кардиореспираторной выносливости используют динамические (ритмические) аэробные нагрузки с вовлечением больших мышечных групп (ходьба, плавание, езда на велосипеде). Интенсивность и продолжительность нагрузки, периодичность занятий определяют индивидуально [284]; аэробному уровню энергообеспечения соответствуют нагрузки низкой и средней интенсивности [284, 290]. У пациентов с ХСН регулярные динамические аэробные нагрузки способствуют уменьшению тяжести симптомов, улучшению функционального статуса, снижению риска госпитализации по поводу ХСН [52, 284]. Эффективность программы физической реабилитации выше при сочетании динамических аэробных тренировок с резистивными и тренировками дыхательной мускулатуры [291].*

- Пациентам с ДКМП рекомендуются резистивные тренировки с целью предотвращения потери мышечной массы, увеличения и/или поддержания мышечной силы, снижения риска падений и увеличения физической работоспособности [284, 291].

РКО IIa B (УУР В, УДД 2)

Комментарии*: Резистивные (силовые) тренировки назначаются дополнительно к тренировкам кардиореспираторной выносливости с периодичностью 2-3 раза в неделю. У пациентов с ХСН III–IV ФК, не способных к тренировкам кардиореспираторной выносливости, основу физической реабилитации могут составить низкоинтенсивные резистивные нагрузки и тренировки дыхательной мускулатуры, выполняемые 5 – 7 дней в неделю.*

- Пациентам с ДКМП и ХСН рекомендуются дыхательные упражнения для увеличения и поддержания силы дыхательной мускулатуры, облегчения симптомов, профилактики возможных осложнений ХСН [291].

ЕОК IIa B (УУР В, УДД 2)

- Рекомендуется проведение контролируемых физических тренировок у пациентов с ДКМП и ХСН III–IV ФК, синдромом старческой астении, сопутствующими заболеваниями, снижающими толерантность к физической нагрузке и/или повышающими риск осложнений при выполнении физических упражнений [52, 284].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика ДКМП характеризуется следующими мероприятиями [53, 292-294]:

- полноценное лечение различных инфекционных (вирусных, бактериальных и др.) заболеваний с последующей реабилитацией пациентов и диспансерным наблюдением;

- ранняя диагностика, оптимальное лечение и реабилитация пациентов с различными формами миокардитов;
- отказ от злоупотребления алкоголем;
- отказ от употребления наркотиков и других психоактивных веществ;
- профилактика профессиональных отравлений и обеспечение безопасности рабочего места для работающих с пестицидами и тяжелыми металлами;
- лечение ожирения, особенно при ИМТ ≥40 кг/м^2;
- ранняя диагностика и оптимальное лечение эндокринных заболеваний: болезни щитовидной железы, сахарный диабет, акромегалия и др.;
- вакцинация против кори, паротита, полиомиелита, гриппа, пневмококковой инфекции;
- комплексное обследование и наблюдение за пациентами, которым планируется проведение химиотерапии [121, 293, 294];
- тщательная предгравидарная и предродовая подготовка и консультирование пациенток из группы высокого риска развития ПКМП, оценка риска повторного события у женщин, перенесших ПКМП [119].

Вторичная профилактика ДКМП включает:

- применение современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения с целью профилактики прогрессирования ХСН, НРС, ТЭО;
- диспансерное наблюдение за пациентами с ДКМП в соответствии с нормативными документами (Приказ МЗ РФ от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»).

5.1 Диспансерное наблюдение за пациентами с ДКМП и состояниями, которые могут привести к развитию данного заболевания

Мероприятия диспансерного наблюдения за пациентами с ДКМП зависят от степени выраженности ХСН, НРС и наличия риска ТЭО. Следует включать в список лиц, подлежащих диспансерному наблюдению, ближайших родственников пациентов в связи с риском развития ДКМП.

Диспансерное наблюдение за пациентами регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», согласно которому диспансерное наблюдение за пациентами с кардиомиопатиями должно осуществляться врачом-кардиологом, при отсутствии такой возможности – врачом-терапевтом или врачом общей практики при обязательной периодической консультации врачом-кардиологом.

Учитывая, что в Приложение № 2 к Приказу Минздрава РФ от 15 марта 2022 г. №168н не обозначен порядок диспансерного наблюдения за пациентами именно с ДКМП, целесообразно обеспечить диспансерное наблюдение, основанное на выделении групп с разной степенью тяжести ХСН.

1 группа - Пациенты с ДКМП и ХСНунФВ, 1 стадии, I-II ФК. Наблюдение не реже 2 раз в год, внепланово - при появлении признаков прогрессирования ХСН, НРС и других осложнений.

2 группа. Пациенты с ДКМП и ХСНнФВ, 2 стадии, III-IV ФК. Наблюдение не реже 2 раз в год, при возможности - 4 раза в год, внепланово - при появлении признаков прогрессирования ХСН, НРС и других осложнений. По показаниям – консультации врача-сердечно-сосудистого хирурга и других специалистов.

3 группа. Пациенты, у которых имеется риск развития ДКМП.

Родственники пациентов с ДКМП первой степени родства (диагностические критерии для родственников представлены в *разделе 2,* рекомендации по динамическому наблюдению – в *разделе 2.5.1*). Рекомендовано однократное обследование, далее наблюдение в зависимости от результатов.

Пациенты, имеющие риск развития ДКМП в связи с наличием заболеваний, обозначенных *в разделе 1.2. и в Приложении Б2,* наблюдаются у соответствующих специалистов, при необходимости направляются к врачу-кардиологу.

Алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с ДКМП и группами риска представлен в *Приложении Б6.*

5.2 Вакцинация против гриппа и пневмококка

Вакцинация против гриппа.

- Всем пациентам с ДКМП при отсутствии противопоказаний рекомендована вакцинация против гриппа для снижения риска заболевания, развития осложнений инфекции и декомпенсации ХСН [52, 295].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Министерство здравоохранения РФ рекомендует ежегодную вакцинацию против гриппа, как наиболее важное защитное мероприятие в отношении гриппа и его осложнений. В рамках национального календаря прививок РФ планово прививаются лица с хроническими заболеваниями, в том числе с ССЗ.*

Вакцинация против пневмококка.

Streptococcus pneumoniae по-прежнему остается основной причиной серьезных заболеваний, в т. ч. пневмонии, бактериемии, менингита. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель является причиной 25–35% всех внебольничных и 3–5 % госпитальных

пневмоний [296]. Вакцинация признана наиболее эффективным методом предупреждения пневмококковой инфекции. Вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций** рекомендуется лицам с высоким риском развития инвазивной пневмококковой инфекции, к которым относятся и пациенты с ССЗ, в том числе с кардиомиопатиями и ХСН.

- Вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций** рекомендована пациентам с ДКМП в связи с высоким риском развития пневмококковой инфекции и направлена на предупреждение возникновения заболевания, декомпенсации ХСН и развития других осложнений [52, 295, 296].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Стандартная схема вакцинации: первоначально рекомендуется вводить 1 дозу вакцины для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной (13-валентной, адсорбированной)**, затем, не ранее чем через 1 год – 1 дозу (0,5 мл) вакцины для профилактики пневмококковых инфекций** (ППВ-23) с последующей ревакцинацией вакциной для профилактики пневмококковых инфекций** (ППВ-2)3 через 5 лет [296]. Основными противопоказаниями для вакцинации против пневмококковой инфекции являются: выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции); гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания). Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.*

6. Организация медицинской помощи

Все пациенты с ДКМП при стабильном клиническом течении должны находиться на диспансерном наблюдении у врача-кардиолога, а при отсутствии такой возможности – у врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) при обязательной периодической консультации врачом-кардиологом. Профильные специалисты должны быть привлечены к диспансерному наблюдению пациента с ДКМП в зависимости от профиля сопутствующих заболеваний и осложнений. Порядок и периодичность консультации профильных специалистов определяется врачом, осуществляющим диспансерное наблюдение. В случаях территориальной удаленности от ведущих центров, где пациент с ДКМП может получить консультации специалистов, возможно проведение консультаций с применением телемедицинских технологий. Порядок проведения телемедицинских консультаций и консилиумов определен Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н.

При нестабильном клиническом течении или развитии осложнений рассматриваются показания для госпитализации в стационар. Для пациентов с ДКМП приоритетна госпитализация в кардиологические отделения или профильные отделения оказания специализированной помощи пациентам с ХСН, НРС, ТЭО. При отсутствии возможности госпитализации в

специализированный стационар или кардиологическое отделение возможна госпитализация в стационар терапевтического профиля.

Показания для госпитализации пациентов с ДКМП:

- нестабильное клиническое течение ДКМП с целью установления причины ухудшения течения при невозможности проведения обследования в амбулаторных условиях, а также для решения сложных вопросов назначения медикаментозного лечения;
- декомпенсация ХСН [46];
- НРС высоких градаций, требующие подбора и начала антиаритмической терапии в стационарных условиях или наружной электрической кардиоверсии (дефибрилляции);
- проведение инвазивных методов обследования больных, отбор пациентов с ДКМП на высокотехнологичное и хирургическое лечение, отбор пациентов на МПК, трансплантацию сердца и обследование перед этими видами лечения.

Примечание: трансплантация сердца, имплантация системы желудочковой вспомогательной***, кардиовертеров-дефибрилляторов имплантируемых***, устройств для СРТ и лечения НРС осуществляется в специализированных кардиохирургических отделениях при наличии соответствующих показаний.

Показания для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ):

- ДКМП с декомпенсацией ХСН, сопровождающейся кардиогенным шоком, некупирующимся отёком лёгких или выраженной (прогрессирующей) одышкой [46].

- ДКМП с жизнеугрожающими НРС и/или ТЭО, сопровождающимися нестабильностью гемодинамики.

- ДКМП и другие жизнеугрожающие состояния (ОКС, острая недостаточность клапанов сердца и др.).

- Рефрактерный отечный синдром, синдром полиорганной недостаточности, необходимость проведения инотропной поддержки.

ОРИТ должны быть оснащены аппаратурой для проведения искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации крови, вспомогательного кровообращения (Приказ МЗ РФ от 14.09.2018 №625н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»). Данные мероприятия следует проводить до стабилизации гемодинамики либо до осуществления трансплантации сердца.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Факторы, определяющие неблагоприятный исход заболевания, связаны с наличием бивентрикулярной ДКМП, ФВ ≤25%, частой ОДСН с госпитализацией, выраженностью стойких НРС и проводимости с увеличением длительности QRS >120 мс, наличием ТЭО, высокой ЛГ. Особенно неблагоприятной является ситуация, когда наблюдается сочетание всех вышеуказанных состояний. Пациент с дилатацией ЛЖ до 6,5 см и снижением ФВ до 35% может иметь достаточно благоприятный прогноз, особенно при соблюдении мер вторичной профилактики.

Декомпенсация состояния больного часто обусловлена перенесенной респираторной инфекцией, в связи с чем необходимо проводить дифференциальный диагноз с миокардитом. Неприверженность медикаментозной терапии, несоблюдение водно-солевого режима, злоупотребление алкоголем, частый приём НПВП, половых гормонов и модуляторов функции половых органов, адреномиметиков и препаратов, обладающих кардиотоксичностью, ухудшают прогноз пациентов с ДКМП.

Следует помнить о необходимости частого мониторирования таких ЭКГ-показателей как длительность интервалов PQ, QRS, QT, которые являются предикторами нежелательных явлений применения лекарственной терапии, НРС и проводимости, а также ВСС. Существенное значение имеет коллегиальность в ведении больных ДКМП, проведение консилиумов с участием врача-кардиолога, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-клинического фармаколога.

Критерии оценки качества медицинской помощи при ДКМП

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при ДКМП (коды по МКБ — 10: I42.0/ I42.6/ I42.7/ I42.8/ I42.9/ I43.0/I43.1/ I43.2/ I43.8)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ мочи при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
3	Выполнены исследование мочевины в крови, исследование креатинина в крови, определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом, исследование калия в крови, исследование натрия в крови, исследование кальция в крови, исследование фосфора в крови, исследование альбумина в крови, исследование глюкозы в крови, исследование билирубина в крови, исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование триглицеридов в крови, исследование холестерина в крови, исследование липопротеинов в крови, исследование тиреотропного	Да/Нет

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
	гормона в крови, исследование ферритина в крови и насыщения трансферрина железом при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	
4	Выполнено исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови при первичной постановке диагноза и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
5	Выполнено определение активности креатинкиназы и ее изоферментов в крови, исследование уровня тропонинов I, T в крови	Да/Нет
6	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
7	Выполнена рентгенография грудной клетки прицельная при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
8	Выполнена эхокардиография трансторакальная при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
9	Выполнена магнито-резонансная томография сердца с контрастированием	Да/Нет
10	Назначено лечение ХСН (ИАПФ и (или) валсартаном+сакубитрилом**/ бета-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, иНГЛТ2 (дапаглифлозином** или эмпаглифлозином**)), или проведена коррекция их дозы (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
11	Назначено лечение пероральными диуретиками при признаках задержки жидкости (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
12	Пациентам с ДКМП назначена профилактика ТЭО при наличии следующих показаний: ОДСН, ФП (при пароксизмальной, персистирующей или постоянной формах), наличии внутрисердечных тромбов	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при ДКМП (коды по МКБ — 10: I42.0/ I42.6/ I42.7/ I42.8/ I42.9/ I43.0/I43.1/ I43.2/ I43.8)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ мочи при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
3	Выполнено исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови при первичной постановке диагноза и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
4	Выполнены исследование мочевины в крови, исследование креатинина в крови, определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом, исследование калия в крови, исследование натрия в крови, исследование кальция в крови, исследование фосфора в крови, исследование альбумина в крови, исследование глюкозы в крови, исследование билирубина в крови, исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование триглицеридов в крови, исследование холестерина в крови, исследование липопротеинов в крови, исследование тиреотропного гормона в крови, исследование ферритина в крови и насыщения трансферрина железом при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
5	Выполнено определение активности креатинкиназы и ее изоферментов в крови, исследование уровня тропонинов I, T в крови	Да/Нет
6	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
7	Выполнена рентгенография грудной клетки прицельная при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
8	Выполнена эхокардиография трансторакальная при обращении не менее 1 раза в год и при острой декомпенсации ХСН	Да/Нет
9	Выполнена магнито-резонансная томография сердца с контрастированием	Да/Нет
10	Назначено лечение ХСН (ИАПФ и (или) валсартаном+сакубитрилом**/ бета-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, иНГЛТ2 (дапаглифлозином** или эмпаглифлозином**)), или проведена коррекция их дозы (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
11	Назначено лечение петлевыми диуретиками, при необходимости – вазодилятаторами и (или) инотропными препаратами, и (или) вазопрессорами при острой декомпенсации сердечной недостаточности (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
12	Назначено лечение пероральными диуретиками при признаках задержки жидкости (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
13	Пациентам с ДКМП назначена профилактика ТЭО при наличии следующих показаний: ОДСН, ФП (при пароксизмальной, персистирующей или постоянной формах), наличии внутрисердечных тромбов	Да/Нет

Список литературы

1. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600

2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657

3. Harakalova M, Kummeling G, Sammani A. et al. A systematic analysis of genetic dilated cardiomyopathy reveals numerous ubiquitously expressed and muscle-specific genes. Eur J Heart Fail. 2015;17(5):484-93. doi: 10.1002/ejhf.255. Epub 2015 Mar 2.

4. Hershberger RE, Morales A. Dilated Cardiomyopathy Overview. 2007 Jul 27 [Updated 2018 Aug 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/

5. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. J Clin Invest. 2013;123(1):19-26. doi: 10.1172/JCI62862.

6. Japp AG, Gulati A, Cook SA et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;28;67(25):2996-3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590

7. Kinnamon DD, Morales A, Bowen DJ et al. DCM Consortium. Toward Genetics-Driven Early Intervention in Dilated Cardiomyopathy: Design and Implementation of the DCM Precision Medicine Study. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(6):e001826. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001826.

8. Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016;16;17(9):507-22. doi: 10.1038/nrg.2016.86.

9. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. J Am Coll Cardiol. 2018;22;71(20):2293-2302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.

10. Noutsias M, Rohde M, Göldner K et al. Expression of functional T-cell markers and T-cell receptor Vbeta repertoire in endomyocardial biopsies from patients presenting with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2011;13(6):611-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfr014.

11. Tschöpe C, Müller I, Xia Y et al. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) Is a Major Pathogenic Mediator of Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. Circ Heart Fail. 2017;10(9):e003870. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003870

12. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. Nat Rev Immunol. 2015;15(2):117-29. doi: 10.1038/nri3800.

13. Cabrerizo M, Díaz-Cerio M, Muñoz-Almagro C et al. Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain. J Med Virol. 2017;89(3):435-442. doi: 10.1002/jmv.24658.

14. Chen J, Tang Y, Zhu M et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35(10):2437-48. doi: 10.1007/s10067-016-3373-z.

15. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;44(1):98-108. doi: 10.1007/s12016-010-8229-8.

16. Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):164–172. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172.

17. Manthey J, Imtiaz S, Neufeld M et al. Quantifying the global contribution of alcohol consumption to cardiomyopathy. Popul Health Metr. 2017;15(1):20. doi: 10.1186/s12963-017-0137-1.

18. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. Cardiovasc Toxicol. 2014;14(4):291-308. doi: 10.1007/s12012-014-9252-4.

19. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clin Toxicol (Phila). 2019 Jan;57(1):1-9. doi: 10.1080/15563650.2018.1497172.

20. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 4;70(1):101-113. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.014.

21. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Nov;309(9):H1453-67. doi: 10.1152/ajpheart.00554.2015.

22. Kearston A. S. Barnes, Esther O. Fasanmi, Ogechi P. Iwuorie et al. Cocaine-Induced Cardiomyopathy. US Pharm. 2015;40(2):HS11-HS15.

23. Christopher G. Kevil, Nicholas E. Goeders, Matthew D. Woolard et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease Arteriosclerosis, hrombosis, and Vascular Biology. 2019;39:1739–1746 https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312461

24. Sevak R.J., Vansickel A.R., Stoops W.W. et al. Discriminative-stimulus, subject-rated, and physiological effects of methamphetamine in humans pretreated with aripiprazole. J Clin Psychopharmacol. 2011;31:470–480.

25. Zhao S.X., Kwong C., Swaminathan A. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Methamphetamine-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Dilated Cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2018;6:209-18.

26. Perry J.C., Schuetz T.M., Memon M.D. et al. Anabolic Steroids and Cardiovascular Outcomes: The Controversy. Cureus, 2020, 12(7): e9333. doi:10.7759/cureus.9333.

27. Torrisi M. et al. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review Medicina 2020, 56(11), 587; https://doi.org/10.3390/medicina56110587.

28. D'Andrea A., Radmilovic J., Caselli S. et al. Left atrial myocardial dysfunction after chronic abuse of anabolic androgenic steroids: a speckle tracking echocardiography analysis. Int J Cardiovasc Imaging 2018 Oct;34(10):1561. doi: 10.1007/s10554-018-1409-y.

29. Angelini G., Pollice P., Lepera M.E. et al. Irreversible Dilated Cardiomyopathy After Abuse of Anabolic Androgenic Steroids: A Case Report and Literature Review Biomed J Sci & Tech Res 2019;21(4). doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003648.

30. Zamorano J. L., Lancellotti P., Munoz D. R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal, 2016, p 1 – 34. doi:10.1093/eurheartj/ehw211

31. Murabito A., Hirsch E., Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? Frontiers in Cardiovascular Medicine, March 2020;7:1 – 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00035

32. Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017;3(143):145–154. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

33. Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? Redox Biology 29. 2020; 101394. doi.org/10.1016/j.redox.2019.101394;

34. Wang J., Zhang J., Xiao M. et al. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity: novel roles of sirtuin 1-mediated signaling pathways. Cellular and Molecular Life Sciences. 2021;78:3105–3125. doi.org/10.1007/s00018-020-03729-y

35. Mohan N., Jiang J., Dokmanovic M. et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. Antibody Therapeutics. 2018:1:1:13–17 doi:10.1093/abt/tby003

36. Wu Q., Bai B., Tian et al. The Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity Induced by HER2, VEGF, and Tyrosine Kinase Inhibitors: an Updated Review. Cardiovascular Drugs and Therapy, 13 April 2021. doi.org/10.1007/s10557-021-07181-3

37. Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):285–292. doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4- 285-292

38. Wu P., Oren O., Gertz M. A.et al. Yang. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Curr Oncol Rep 22, 66. 2020. doi.org/10.1007/s11912-020-00931-w

39. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7

40. Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю. и др. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):7-14. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-7-14

41. Halliday BP, Gulati A, Ali A et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2018 Oct;20(10):1392-1400. doi: 10.1002/ejhf.1216.

42. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое Обследование больныХ ХСН в реальной прАктике (по Обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2003;4(3):116-119.

43. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. European Heart Journal (2016) 37, 1850–1858. doi:10.1093/eurheartj/ehv727

44. Емелина Е.И., Ибрагимова А.А., Ганиева И.И. и др. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии. Кардиология. 2020;60(3):51-58. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n952

45. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. Том 4: главы 61–89. — М.:

Логосфера, 2015. — 808 с.: ил.; 21,6 см. — Перевод изд. Braunwald’s heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. — ISBN 978-5-98657-048-8.

46. Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.

47. Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. -560 с.

48. Dziewięcka E., Gliniak M., Winiarczyk M. et al. The burden of atrial fibrillation and its prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy. Kardiol Pol.2020;78(1):37-44. doi:10.33963/KP.15046.

49. Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2017;390(10092):400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.

50. Руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Франка А. Флакскампфа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАН, проф. В.А.Сандрикова. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2019. – 872 с: ил. + 1 CD. ISBN 978-5-00030-662-8

51. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.

52. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

53. Bozkurt B., Colvin M., Cook J. et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies. Circulation. 2016;134:e579–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455

54. Bozkurt B., Hershberger R.E., Butler J. et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology, 2021

55. George A., Figueredo V.M. Alcoholic Cardiomyopathy: A Review. J Card Fail. 2011 Oct;17(10):844-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.008.

56. Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М., и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790

57. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2017;113(4):389-398. doi: 10.1093/cvr/cvx012.

58. Peterson L.R., Gropler RJ. Metabolic and Molecular Imaging of the Diabetic Cardiomyopathy. Circ Res. 2020;126(11):1628-1645. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315899. Epub 2020.

59. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M et al. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. Anatol J Cardiol. 2018;19(4):279-286.

60. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M et al. Acute and Fulminant Myocarditis: a Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment. Curr Cardiol Rep. 2018;20(11):114.

61. Хащевская Д.А., Митрофанова Л.Б., Белякова Е.А. и др. Аутоиммунитет и прогноз больных с морфологически документированным миокардитом. Кардиология. 2016;6:50-57.

62. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011

63. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.

64. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):40-56. doi:10.1016/j.echo.2014.09.009.

65. EchoNoRMAL (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart) Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:656-65. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.014.

66. Alherbish A, Becher H, Alemayehu W et al. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiography. 2018;35(11):1746-54. doi:10.1111/echo.14152.

67. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S et al. Analysis of left ventricular volumes and function — a multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:292-301. doi:10.1016/j.echo.2013.12.005.

68. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer

Chemotherapy: A Systematic Review. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.

69. Mignot A, Donal E, Zaroui A et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:1019-24. doi:10.1016/j.echo.2010.07.019.

70. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:185-91. doi:10.1016/j. echo.2012.10.008.

71. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

72. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography \\ Am Soc Echocardiogr 2010;23:685-713.

73. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(1):1-42. doi:10.1016/j.echo.2015.09.011.

74. Khemka A, Sawada SG. Dobutamine echocardiography for assessment of viability in the current era. Curr Opin Cardiol . 2019;34(5):484 -9. doi:10.1097/HCO.0000000000000658.

75. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy Gherardo Finocchiaro, Marco Merlo, Nabeel Sheikh, Giulia De Angelis, Michael Papadakis, Iacopo Olivotto, Claudio Rapezzi, Gerald Carr-White, Sanjay Sharma, Luisa Mestroni, Gianfranco Sinagra \\ Eur J of Heart Failure, Volume22, Issue7 July 2020 P. 1097-1107

76. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;(2):6-71. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71

77. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr Heart Fail Rep. 2015;12:276-83.

78. Choi Y, Kim SM, Lee SC et al. Quantification of left ventricular trabeculae using cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of left ventricular non-compaction: evaluation of trabecular volume and refined semi-quantitative criteria. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18:24.

79. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. European heart journal cardiovascular Imaging. 2015;16:14-22.

80. Kalb B, Indik JH, Ott P et al. MRI of patients with implanted cardiac devices. J Magn Reson Imaging. 2018;47(3):595-603. doi:10.1002/jmri.25824.

81. Игнатьева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике различных клинико-морфологических форм миокардита. Российский кардиологический журнал. 2017;(2):30–38.

82. Jolicoeur EM, Dunning A, Castelvecchio S et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2092-100. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.882.

83. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11:32. doi:10.1186/1471-2261-11-32.

84. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med. 2012;367:299-308. doi:10.1056/ NEJMoa1201161.

85. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol. 2007;50:2002-12. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.006.

86. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. Circulation 2008;118:1722–8

87. Jessup M, Drazner MH, Book W et al. 2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): A Report of the ACC Competency Management Committee. J Am Coll Cardiol. 2017 20;69(24):2977-3001. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.001. Epub 2017 Mar 8. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24;71(16):1840. PMID: 28284970

88. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009;11:130-9. doi:10.1093/ eurjhf/hfn013.

89. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544-58.

90. Колоскова Н.Н., Шаталов К.В., Бокерия Л.А. Определение пикового потребления кислорода: физиологические основы и области применения. Креативная кардиология. 2014;1:48-56.

91. Van den Broek S.A., Veldhuisen D.J., de Graeff P.A. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 359–63.

92. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline // J Card Fail -2018.-24.-5.- P.281-302.

93. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management // Nat Rev Cardiol -2020.-17.-5.- P.286-97.

94. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC et al. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review // J Am Coll Cardiol -2019.-74.-23.- P.2921-38.

95. Martinez HR, Beasley GS, Miller N et al. Clinical Insights Into Heritable Cardiomyopathies // Front Genet -2021.-12663450.

96. Chen SN, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of dilated cardiomyopathy // Curr Opin Cardiol -2021.-36.-3.- P.288-94.

97. Jordan E, Hershberger RE. Considering complexity in the genetic evaluation of dilated cardiomyopathy // Heart -2021.-107.-2.- P.106-12.

98. Wilsbacher LD. Clinical Implications of the Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy // Curr Cardiol Rep -2020.-22.-12.- P.170.

99. Marrow BA, Cook SA, Prasad SK et al. Emerging Techniques for Risk Stratification in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week // J Am Coll Cardiol -2020.-75.-10.- P.1196-207.

100. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy // Circulation -2020.-141.-5.- P.387-98.

101. Peters S, Johnson R, Birch S et al. Familial Dilated Cardiomyopathy // Heart Lung Circ -2020.-29.-4.- P.566-74.

102. Kelly MA, Caleshu C, Morales A et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel // Genet Med -2018.-20.-3.- P.351-9.

103. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // Genet Med -2015.-17.-5.- P.405-24.

104. Morales A, Kinnamon DD, Jordan E et al. Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy: Refinement of the American College of Medical Genetics and Genomics/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study // Circ Genom Precis Med -2020.-13.-2.- P.e002480.

105. Mullertz KM, Christiansen MK, Broendberg AK et al. Outcome of clinical management in relatives of sudden cardiac death victims // Int J Cardiol -2018.-26245-50.

106. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ et al. Expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families // J Arrhythm -2021.-37.-3.- P.481-534.

107. Gigli M, Merlo M, Graw SL et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol -2019.-74.-11.- P.1480-90.

108. Seferović PM, Tsutsui H, Mcnamara DM et al. Heart Failure Association, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society Position Statement on Endomyocardial Biopsy. J Card Fail. 2021 Jul;27(7):727-743. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.04.010

109. Katzmann JL, Schlattmann P, Rigopoulos AG et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. Heart Fail Rev. 2020;25(2):277-294. doi: 10.1007/s10741-019-09835-9. PMID: 31396762

110. Leone O, Veinot JP, Angelini A et al. Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. Cardiovasc Pathol. 2012; 21:245–274. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001

111. Bauersachs J, König T, van der Meer P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the EuropeanSociety of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2019; 21:827

112. Barasa A, Rosengren A, Sandström TZ et al. Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010. J Card Fail 2017; 23: 370.

113. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда. М.: Гэотар-Медиа, 2019. – 884с.

114. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 2016;374: 233–241. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517; ESC

115. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. Circulation 2021;143:1852–1862. https:// doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395

116. Haghikia A., Kaya Z., Schwab J. et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. Basic Res Cardiol. 2015; 110(6): 60. https://doi.org/10.1007/s00395-015-0517-2

117. Sheppard R, Hsich E, Damp J et al. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in PeripartumCardiomyopathy: Results of the Multicenter Investigations of Pregnancy-Associated CardiomyopathyStudy. Circ Heart Fail 2016; 9:e002683

118. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal (2018) 39, 3165–3241 doi:10.1093/eurheartj/ehy340

119. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. Российский кардиологический журнал 2018;(3):91–134 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134

120. Bauersachs J. et al Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: Practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2016;18:1096–1105.

121. Haghikia A. et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. ESC Heart Fail 2015;2:139–149

122. Blauwet L.A. et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. Circ Heart Fail 2016;9:e002756.

123. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты М.: Гэотар-Медиа; 2020. 512с.

124. Cristian Statescu et al. Consensus and Controversy in the Debate over the Biphasic Impact of Alcohol Consumption on the Cardiovascular System Nutrients 2021, 13, 1076.

125. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy Nutrients 2020, 12, 572

126. Rehm J. et al. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: A systematic review. Alcohol 2017, 61, 9–15

127. Mirijello A. et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. Eur. J. Intern. Med. 2017, 43, 1–5.

128. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маев и др. Основы внутренней медицины. Руководство в 2 томах, 2-е издание. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2020. 688 с.

129. Fang W. et al. The Prognostic Factors of Alcoholic Cardiomyopathy: A single-center cohort study. Medicine 2018, 97, e11744

130. Tasnim S. et al. Effect of alcohol on blood pressure. Cochrane Database Syst. Rev. 2020, 7, Cd012787.

131. Steinkohl F. et al. Coronary atherosclerosis profile in patients with end-stage liver disease prior to liver transplantation due to alcoholic fatty liver: A coronary CTA study. Eur. Radiol. 2021, 31, 494–503

132. Van de Luitgaarden I.A.T. et al. Urinary Ethyl Glucuronide as Measure of Alcohol Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study. J. Am. Heart Assoc. 2020, 9, e014324

133. Sulaiman S. et al. Burden of arrhythmia and electrophysiologic procedures in alcoholic cardiomyopathy hospitalizations. Int. J. Cardiol. 2020; 304: 61–68.

134. Yusuf S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): A prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 795–808.

135. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Алкогольное поражение сердца. РМЖ, 2019;19: 1281-1284.

136. Curigliano G., Lenihan D., Fradeley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annals of Oncology. 2020;31: 171-190.

137. Leger KJ, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers MED, Leisenring WM, Martin PJ, Mendoza JA, Reding KW, Syrjala KL, Lee SJ, Chow EJ. Lifestyle factors and subsequent ischemic heart disease risk after hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2018 Apr 1;124(7):1507-1515. doi: 10.1002/cncr.31227. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29315507; PMCID: PMC5867247.

138. Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и соавт. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703

139. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022; (1):6-79, https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79

140. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials.

J Clin Oncol. 2017 May 20;35(15):1641-1649. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319436; PMCID: PMC5548226.

141. Alexander R. Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S. Couch et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal (2022) 00, 1–133. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

142. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland Å, Storås TH, Hagve TA, Røsjø H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016 Jun 1;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022. Epub 2016 Feb 21. PMID: 26903532; PMCID: PMC4887703.

143. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):870-877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27893331.

144. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, Higuchi-Dos-Santos MH, Hajjar LA, Kalil Filho R, Hoff PM, Sahade M, Ferrari MSM, de Paula Costa RL, Mano MS, Bittencourt Viana Cruz CB, Abduch MC, Lofrano Alves MS, Guimaraes GV, Issa VS, Bittencourt MS, Bocchi EA. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29540327.

145. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, Munster PN. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495. PMID: 31171092; PMCID: PMC6557296.

146. Soler R, Méndez C, Rodríguez E et al. Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. An illustrative review of MRI findings. Insights Imaging. 2018 Dec;9(6):1007-1020. doi: 10.1007/s13244-018-0656-8. Epub 2018 Oct 22.PMID:30350182;

147. Musumeci B, Tini G, Russo D et al. Left Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Current Knowledge. J Clin Med. 2021 Apr 7;10(8):1547. doi: 10.3390/jcm10081547.PMID: 33916967

148. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

149. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792

150. Zannad F, McMurray JJ, Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364 (1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.

151. McMurray JJV, Solomon S.D, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. 2019; 381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

152. Packer M., Anker S.D., Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

153. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet. 2020;396(10244):121—128. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

154. Мареев Ю.В, Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1678

155. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

156. Barry A. Borlaug, Garvan C. Kane, Vojtech Melenovsky, Thomas P. Olson, Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction, European Heart Journal, Volume 37, Issue 43, 14 November 2016, Pages 3293–3302, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241

157. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients with Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiology. 2018;3(6):498–505. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0398

158. E. J. Velazquez, D. A. Morrow, A. D. DeVore et al. for the PIONEER-HF Investigators Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380:539-548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851

159. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation 2020;141:352-361. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.

160. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.

161. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

162. Packer M, Butler J, Zannad F et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved. Circulation. 2021 Oct 19;144(16):1284-1294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

163. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.

164. Maggioni AP, Anand I, O Gottlieb S et al. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 16;40(8):1414-21. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02304-5.

165. Granger CB., McMurray JJ., Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial. Lancet. 2003;362 (9386):772–776. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.

166. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. HEAAL Investigators. Lancet. 2009 Nov 28;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.

167. Bohm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102:11–22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.

168. Faris RF, Flather M, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2:CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3

169. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail. 2013; 15 (5):551–559. doi: 10.1093/eurjhf/hft010.

170. Malik A, Masson R, Singh S. et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 74(5):617-627. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.

171. Mages C, Gampp H, Syren P et al. Electrical Ventricular Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. Cells. 2021 Oct 15;10(10):2767. doi: 10.3390/cells10102767.

172. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeitler EP et al. New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. Am Heart J. 2017 Sep;191:21-29. doi: 10.1016/j.ahj.2017.06.002.

173. Packer M. Neurohormonal Antagonists Are Preferred to an Implantable Cardioverter-Defibrillator in Preventing Sudden Death in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2019 Oct;7(10):902-906. doi: 10.1016/j.jchf.2019.05.013.

174. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? Eur Heart J. 2020 May 7;41(18):1757-1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehz553. PMID: 31390006; PMCID: PMC7205466.

175. Packer M. Compelling First-Line Drug and Device Therapies for the Prevention of Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction Who Are Candidates for an Implantable Cardioverter-Defibrillator. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Jun;12(6):e007430. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007430.

176. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2021 Mar 20:S1547-5271(21)00239-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.

177. J. P Curtain, K. F Docherty , P.S. Jhund et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3727-3738. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.

178. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y et al. EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovasc Diabetol. 2020 Sep 25;19(1):148. doi: 10.1186/s12933-020-01127-z.

179. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet. 1996 Jul 6;348(9019):7-12. doi: 10.1016/s0140-6736(96)02149-6.

180. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2268-76. doi: 10.1056/NEJMoa1109867.

181. Tal Hasin, Ilia Davarashvili, Yoav Michowitz et al. Association of Guideline-Based Medical Therapy with Malignant Arrhythmias and Mortality among Heart Failure Patients Implanted with Cardioverter Defibrillator (ICD) or Cardiac Resynchronization-Defibrillator Device (CRTD). J Clin Med. 2021 Apr 17;10(8):1753. doi: 10.3390/jcm10081753.

182. Adelstein EC, Althouse AD, Davis L et al. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Mar;30(3):348-356. doi: 10.1111/jce.13828.

183. Desai AS, McMurray JJ, Packer M et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J.2015; 36:1990–1997. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.

184. JL Januzzi Jr, M F Prescott, J Butler et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. PROVE-HF Investigators. JAMA. 2019 Sep 17;322(11):1085-1095. doi: 10.1001/jama.2019.12821

185. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016 Sep 29;375(13):1221-30. doi: 10.1056/NEJMoa1608029. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27571011.

186. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Køber L, Thune JJ. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. Circulation. 2017 Nov 7;136(19):1772-1780. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877914.

187. Bristow MR, Saxon LA, Feldman AM, Mei C, Anderson SA, DeMets DL. Lessons Learned and Insights Gained in the Design, Analysis, and Outcomes of the COMPANION Trial. JACC Heart Fail. 2016 Jul;4(7):521-535. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.019. Epub 2016 Jun 8. Erratum in: JACC Heart Fail. 2017 Jan;5(1):75-79. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.001. PMID: 27289408.

188. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the

CAMERA MRI Trial. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Aug;4(8):999-1007. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.013.

189. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594

190. Isabelle C Van Gelder, Michiel Rienstra, Karina V. Bunting et al., 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, 2024; 1-101, doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.

191. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R et al. Strict Versus Lenient Versus Poor Rate Control Among Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure (from the Get With The Guidelines - Heart Failure Program). Am J Cardiol. 2020 Mar 15;125(6):894-900. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.025.

192. Elayi CS, Shohoudi A, Moodie E et al. AF-CHF Investigators. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: An AF-CHF analysis. Int J Cardiol. 2020 Aug 15;313:48-54. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.047.

193. Davila LA, Weber K, Bavendiek U et al. Digoxin–mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. European Heart Journal (2019) 40, 3336–3341. doi:10.1093/eurheartj/ehz395

194. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855. PMID: 29385358.

195. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1949-1961. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28855115.

196. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Dec;12(12):e007731. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007731. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31760819.

197. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2025. https://scardio.ru/

198. Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025. https://scardio.ru/

199. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. Europace. 2014 Apr;16(4):563-71. doi: 10.1093/europace/eut291. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24058181.

200. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. Heart Rhythm. 2013 Oct;10(10):1492-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.06.020. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23811080.

201. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. Circulation. 2019 Jul 23;140(4):293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31155932.

202. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 Sep 26;136(13):e200-e231. doi: 10.1161/CIR.0000000000000526. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838934.

203. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. Int J Cardiol. 2011 Jul 1;150(1):54-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.029. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20227121.

204. Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, et al. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Oct;35(10):1262-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03351.x. Epub 2012 Mar 4. PMID: 22385162.

205. Kabunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol. 2015 Feb 15;181:303-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.038. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25540845.

206. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC Heart Fail. 2018 Oct;6(10):874-883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010. Epub 2018 May 10. Erratum in: JACC Heart Fail. 2023 Jan;11(1):132. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.003. PMID: 29754812.

207. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3853. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3853

208. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на

фоне модуляции сердечной сократимости. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4035. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035

209. Muser D, Liang JJ, Witschey WR, et al. Ventricular arrhythmias associated with left ventricular noncompaction: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. Heart Rhythm. 2017 Feb;14(2):166-175. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.014. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27890738.

210. Yokokawa M, Good E, Crawford T et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. Heart Rhythm. 2013;10:172–175. doi: 10.1016/j. hrthm.2012.10.011.

211. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:663–668. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01986.x.

212. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2018 Sep 25;138(13):e272-e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549. Erratum in: Circulation. 2018 Sep 25;138(13):e419-e420. doi: 10.1161/CIR.0000000000000614. PMID: 29084731.

213. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. Heart Rhythm. 2014 Mar;11(3):360-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.028. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24291775; PMCID: PMC4253031.

214. Sulaica EM, Macaulay TE, Helbing RR et al. A comparison of anticoagulation, antiplatelet, and placebo treatment for patients with heart failure reduced ejection fraction in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020;25(2):207-16. doi:10.1007/s10741-019-09818-w.

215. Ueyama H, Takagi H, Briasoulis A et al. Meta-Analysis of Antithrombotic Strategies in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Sinus Rhythm. Am J Cardiol. 2020;127:92-98. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.007.

216. Shantsila E, Kozieł M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD003336. doi: 10.1002/14651858.CD003336.pub4.

217. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.

218. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational

Research Programme of the European Society of Cardiology. ESC Heart Fail. 2020 Sep 17;7(6):3601–9. doi: 10.1002/ehf2.12854.

219. Daher J, Da Costa A, Hilaire C et al. Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. Clin Drug Investig. 2020 Apr;40(4):343-353. doi: 10.1007/s40261-020-00898-3.

220. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW et al. Treatment of Left Ventricular Thrombus With Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Observational Study. Am J Med. 2020 Dec;133(12):1488-1491. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.025.

221. Trongtorsak A, Thangjui S, Kewcharoen J et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Acta Cardiol. 2021 Jan 4:1-10. doi: 10.1080/00015385.2020.1858538.

222. Burmeister C, Beran A, Mhanna M et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Ther. 2021 Apr 7. doi: 10.1097/MJT.0000000000001351.

223. Chen R, Zhou J, Liu C et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):429-438. doi: 10.20452/pamw.15923.

224. Hu ZC, Wu LM, Liu SY et al. Clinical characteristics of cardiomyopathies complicated with ventricular thrombosis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2019 Dec 3;99(45):3587-3591. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.45.011.

225. Michael F, Natt N, Shurrab M. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Left Ventricular Thrombi: A Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2021 May 6;3(9):1169-1181. doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.007.

226. Condello F, Maurina M, Chiarito M et al. Direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in the treatment of left ventricular thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Minerva Cardiol Angiol. 2022 Jan 26. doi: 10.23736/S2724-5683.21.05893-2.

227. Labbene I, Arrigo M, Tavares M, et al. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017 Feb;36(1):39-42. doi: 10.1016/j.accpm.2016.02.009. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27436451.

228. Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M. el al. JACC State-of-the-Art Review. Peripartum Cardiomyopathy. Am Coll Cardiol 2020; 75(2): 207-21. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014

229. Hilfiker-Kleiner D. Haghikia A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A 107ulticenter randomized study. Eur Heart J. 2017; 38(35): 2671-9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355

230. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. Eur J Heart Fail. 2017 Sep;19(9):1131-1141. doi: 10.1002/ejhf.780.

231. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur Heart J. 2020 Oct 14;41(39):3787-3797. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa455.

232. Pillarisetti J, Kondur A, Alani A, et al. Peripartum cardiomyopathy: predictors of recovery and current state of implantable cardioverter-defibrillator use. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2831-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.014. Epub 2014 May 7. PMID: 24814494.

233. Saltzberg M.T et al. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. J Card Fail. 2012;18:21–27. Doi: 10.1016/j.cardfail.2011.09.004

234. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 Nov;20(11):1505-1535. doi: 10.1002/ejhf.1236.

235. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUssian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. https://doi.org/10.18087/cardio.2483.

236. Kida K, Doi S, Suzuki N. Palliative Care in Patients with Advanced Heart Failure. Heart Fail Clin. 2020 Apr;16(2):243-254. doi: 10.1016/j.hfc.2019.12.006.

237. Mullens W, Damman K, Harjola VP et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure (2019) doi:10.1002/ejhf.1369.

238. Alqahtani F, Koulouridis I, Susantitaphong P et al. A meta-analysis of continuous vs intermittent infusion of loop diuretics in hospitalized patients. J Crit Care. 2014 Feb;29(1):10-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.015.

239. Rossignol P, Coats AJ, Chioncel O, et al. Renal function, electrolytes, and congestion monitoring in heart failure. Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M25-M31. doi: 10.1093/eurheartj/suz220. Epub 2019 Dec 31. Erratum in: Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M72. doi: 10.1093/eurheartj/suab013. PMID: 31908612; PMCID: PMC6937505.

240. Rossignol P, Fay R, Girerd N et al. Daily home monitoring of potassium, creatinine, and estimated plasma volume in heart failure post-discharge. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1257-1263. doi:10.1002/ehf2.12642.

241. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Dec;29(6):1415-25. doi: 10.1053/j.jvca.2015.03.023.

242. Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:765-772. Published 2019 Jun 17. doi:10.2147/TCRM.S188761.

243. Heringlake M., Alvarez J., Bettex D. et al. (2021) An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety, Expert Review of Cardiovascular Therapy,19:4,325-335, DOI: 10.1080/14779072.2021.1905520.

244. Fedotov PA, Simonenko MA, Sazonova YV et al. Mortality Risk Factors in Patients who are in Heart Transplantation Waiting List. OBM Transplantation. 2019;3(3):1–18. DOI: 10.21926/obm.transplant.1903077.

245. Fang JC, Ewald GA, Allen LA et al; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. J Card Fail. 2015 Jun;21(6):519-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013.

246. Kazory A, Costanzo MR. Extracorporeal Isolated Ultrafiltration for Management of Congestion in Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):434-442. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.007

247. National Hospice and Palliative Care Organization. Hospice and palliative care [Internet]. 2022. Palliative Care Overview. Available from https://www.nhpco.org/palliativecare/

248. Hupcey JE, Kitko L, Alonso W. Patients' perceptions of illness severity in advanced heart failure. J Hosp Palliat Nurs 2016; 18(2): 110–114. doi: 10.1097/NJH.0000000000000229

249. Lowey SE. Palliative Care in the Management of Patients with Advanced Heart Failure. Adv Exp Med Biol. 2018;1067:295-311. doi: 10.1007/5584_2017_115. PMID: 29030806.

250. Ahmedzai S.H. Breathlessness in advanced disease. Medicine, Volume 48, Issue 1, 2020, Pages 23-28, https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.10.004.

251. Fu MR, Li Y, Conway C et al.et al. "The Effects of Exercise-Based Interventions on Fluid Overload Symptoms in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines vol. 10,5 1111. 11 May. 2022, doi:10.3390/biomedicines10051111.

252. León Delgado M, Campos LR, Bastidas Goyes A, et al. Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: a systematic review of the literature. Colombian Journal of Anesthesiology. 2019;47:49-56. doi.org/10.1097/cj9.0000000000000088.

253. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM et al. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(4):175-184. doi:10.1097/HRP.0000000000000162

254. Richard Balon et al. Benzodiazepines: A Valuable Tool in the Management of Cardiovascular Conditions, Psychotherapy and Psychosomatics (2018). DOI: 10.1159/000493015

255. Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jun;176:108833. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108833.

256. Cho J, Choi Y, Sajgalik P, et al. Exercise as a Therapeutic Strategy for Sarcopenia in Heart Failure: Insights into Underlying Mechanisms. Cells. 2020;9(10):2284. Published 2020 Oct 13. doi:10.3390/cells9102284

257. Morotomi N, Sakuma K, Sakai K. Exercise Therapy for Patients with Heart Failure: Focusing on the Pathophysiology of Skeletal Muscle. Muscle Cell and Tissue. April 10th, 2021. P. 1-16. DOI: 10.5772/intechopen.97291

258. Pinto CL, Botelho PB, Carneiro JA, Mota JF. Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly: Creatine and resistance training in the elderly. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016;7 (4):413–21. DOI:10.1002/jcsm.12094

259. Hill A, Heyland DK, Ortiz Reyes LA, et al. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: An updated systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Feb;46(2):395-410. doi: 10.1002/jpen.2125.

260. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol.v2022 May, 79 (17) e263–e421.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012

261. Javaid MR, Squirrell S, Farooqi F. Improving rates of implantable cardioverter defibrillator deactivation in end-of-life care. BMJ Open Qual. 2018;7(2):e000254. Published 2018 Apr 25. doi:10.1136/bmjoq-2017-000254

262. Kinch Westerdahl A, Frykman V. Physicians' knowledge of implantable defibrillator treatment: are we good enough? Europace 2017;19:1163–9. doi:10.1093/europace/euw228

263. Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, et al. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. J Palliat Med. 2018 Dec;21(12):1684-1689. doi: 10.1089/jpm.2018.0431. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30179523.

264. Митральная недостаточность. Клинические рекомендации. 2024. https://scardio.ru/

265. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, 2021;, ehab395, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395

266. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO 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:e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923

267. Godino C, Scotti A, Taramasso M et al. Two-year cardiac mortality after MitraClip treatment of functional mitral regurgitation in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2018 Oct 15;269:33-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.041

268. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.

269. Boudoulas KD, Vallakati A, Pitsis AA et al. The Use of MitraClip in Secondary Mitral Regurgitation and Heart Failure. Cardiovasc Revasc Med. 2020 Dec;21(12):1606-1612. doi: 10.1016/j.carrev.2020.05.015. Epub 2020 May 19. PMID: 32461047

270. Shingu Y, Ooka T, Katoh H et al. Feasibility and limitations of mitral valve repair, with or without left ventricular reconstruction in non-ischemic dilated cardiomyopathy. J Cardiol. 2018 Apr;71(4):329-335. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.09.013. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126782

271. Muntané-Carol G, Alperi A, Faroux L et al. Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Coaptation Devices. Front Cardiovasc Med. 2020 Aug 13;7:139. doi: 10.3389/fcvm.2020.00139. PMID: 32903754; PMCID: PMC7438895.

272. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации. 2023; 149 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/762_1

273. Kervan U, Unal EU, Sert DE et al. HeartWare Left Ventricular Assist Device Implantation Combined with Surgical Ventricular Reconstruction. Exp Clin Transplant. 2019 Apr;17(2):278-280. doi: 10.6002/ect.2016.0056. Epub 2016 May 26. PMID: 27228170.

274. Kadakia S, Moore R, Ambur V, Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Sep;64(9):501-8. doi: 10.1007/s11748-016-0671-y. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270581.

275. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. J Thorac Dis. 2014 Aug;6(8):1097-104. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.23. PMID: 25132976; PMCID: PMC4133543.

276. Bernhardt AM, Copeland H, Deswal A, Gluck J, Givertz MM; Task Force 1; Task Force 2; Task Force 3; Task Force 4. The International Society for Heart and Lung Transplantation/Heart Failure Society of America Guideline on Acute Mechanical Circulatory Support. J Card Fail. 2023 Mar;29(3):304-374. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.11.003

277. Møller JE, Thiele H, Morrow D, Kjærgaard J, Hassager C. Mechanical circulatory support:

when, how, and for whom. Eur Heart J. 2025 Apr 22;46(16):1480-1492. doi: 10.1093/eurheartj/ehae925

278. Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, et al. Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Cardiogenic Shock. J Am Coll Cardiol. 2019 Feb 19;73(6):654-662. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.085

279. Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В. и др. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп. Методические рекомендации. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2018.

280. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н. и др. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2019;3:5-24.

281. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, et al. MYRIAD Study Group. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1214-1225. doi: 10.1056/NEJMoa1816476. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888743.

282. Потиевская В.И., Баутин А.Е. Сопутствующие заболевания системы кровообращения. - В кн.: Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т./ Под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 1. – 1152 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства») С. 396 – 451.

283. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P et al; SODIUM-HF Investigators. Lancet. 2022 Apr 9;399(10333):1391-1400. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00369-5.

284. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al., Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology, Eur J Prev Cardiol.2021;28(5):460–495

285. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR et al. ACC’s Heart Failure and Transplant Section and Leadership Council. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 23;77(11):1454-1469. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.030. PMID: 33736829.

286. Sommaruga M, Angelino E, Della Porta P et al. Best practice in psychological activities in cardiovascular prevention and rehabilitation: Position Paper. Monaldi Arch Chest Dis 2018; 88(2): 47-83. doi:10.4081/monaldi.2018.966

287. Rao A, Zecchin R, Newton PJ et al., The prevalence and impact of depression and anxiety in cardiac rehabilitation: A longitudinal cohort study, Eur. J. Prev. Cardiol. 2020;27(5):478–489. https://doi.org/10.1177/2047487319871716

288. Lovell J, Pham T, Noaman SQ et al. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):99. doi:10.1186/s12872-019-1077-4.

289. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;30:2:236-242.

290. Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al., The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. Eur J Prev Cardiol. 2017 Jul;24(10):1017-1031. doi: 10.1177/2047487317702042. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28420250.

291. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS et al., ARISTOS-HF trial (Aerobic, Resistance, InSpiratory Training OutcomeS in Heart Failure) Investigators. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec 2: zwaa091. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa091. Epub ahead of print.

292. Cao Z, Wang T, Xia W et al. A Pilot Metabolomic Study on Myocardial Injury Caused by Chronic Alcohol Consumption-Alcoholic Cardiomyopathy. Molecules. 2021 Apr 9;26(8):2177. doi: 10.3390/molecules26082177.

293. Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение - согласованное мнение экспертов. Технологии живых систем. 2018. Т. 15. № 6. С. 3-42.

294. Pan J, Garza F, Lyon AR. Cardio-oncology: rationale, aims and future directions. Curr Opin Support Palliat Care. 2021 Jun 1;15(2):134-140. doi: 10.1097/SPC.0000000000000544.

295. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. — М., ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. — 248 с.

296. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.

297. Дроздов Д.В., Макаров Л.М., Баркан В.С., Газашвили Т.М., Ефимова В.П., Жук М.Ю., Иртюга О.Б., Калинин Л.А., Ковалёв И.А., Комолятова В.Н., Пармон Е.В., Рогоза А.Н., Стручков П.В., Татаринова А.А., Терегулов Ю. Э., Трешкур Т.В., Шутов Д.В. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023.

Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5631. Doi:10.15829/1560-4071-2023-5631.

298. Мацкеплишвили С.Т., Саидова М.А., Мироненко М.Ю., Сафарова А.Ф., Павлюкова Е.Н., Бощенко А.А., Ярославская Е.И., Ахунова С.Ю., Скидан В.И., Иртюга О.Б., Козленок А.В., Федорова Д.Н. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6271. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6271. EDN: TNLDFN.

299. Иртюга О.Б., Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Зазерская И.Е., Ходжаева З.С., Лебедева В.К., Стрюк Р.И. Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5421. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5421.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Председатели рабочей группы

Чесникова А.И., проф., д.м.н., г.Ростов-на Дону, РКО, ОССН, РНМОТ, РОПНИЗ

Ситникова М.Ю., проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, ОССН

Рабочая группа

Агеев Ф.Т., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ЕАТ, ОССН, РНМОТ

Баутин А.Е., проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, ФАР

Беграмбекова Ю.Л., к.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, РНМОТ

Беленков Ю.Н., академик РАН, проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, ЕАТ

Васюк Ю.А., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН

Виноградова Н.Г., д.м.н., г. Нижний Новгород, РКО, ОССН

Галявич А.С., проф., д.м.н., г. Казань, РКО, ОССН, ЕАТ

Гарганеева А.А., проф., д.м.н., г. Томск, РКО, ОССН, РНМОТ

Гендлин Г.Е., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, ЕАТ

Гиляревский С.Р., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН

Глезер М.Г., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН

Гордеев М.Л., член-корр. РАН , проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, АССХ

Готье С.В., академик РАН, проф., д.м.н., г. Москва, РКО, РТО

Гудкова А.Я., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Драпкина О.М., академик РАН, проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, РНМОТ, РОПНИЗ

Демченко Е.А., проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Иртюга О.Б., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Кобалава Ж.Д., член-корр. РАН, проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, РНМОТ, РОПНИЗ

Козиолова Н.А., проф., д.м.н., г. Пермь, РКО, ОССН, РНМОТ, ЕАТ

Костарева А.А., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Кужелева Е.А., к.м.н., г. Томск, РКО, ОССН, РНМОТ

Лопатин Ю.М., проф., д.м.н., г. Волгоград, РКО, ОССН, ЕАТ

Мареев Ю.В., к.м.н., г. Москва, ОССН

Мелехов А.В., д.м.н., г. Москва, РКО

Митрофанова Л.Б., проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Михайлов Е.Н., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, ВНОА

Моисеева О.М., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Никулина С.Ю., проф., д.м.н., г. Красноярск, РКО, ОССН

Обрезан А.Г., проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО

Орлова Я.А., проф., д.м.н., г. Москва, РКО, ОССН, ЕАТ

Сафроненко В.А., д.м.н., г. Ростов-на-Дону, РКО, ОССН, РНМОТ, РОПНИЗ

Тарловская Е.И., проф., д.м.н., г. Нижний Новгород, РКО, ОССН, ЕАТ

Федотов П.А., к.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, ОССН

Фомин И.В., проф., д.м.н., г. Нижний Новгород, РКО, ОССН, ЕАТ

Чернова А.А., д.м.н., г. Красноярск, РКО

Шапошник И.И., проф., д.м.н., г. Челябинск, РКО, ОССН, ЕАТ

Шляхто Е.В., академик РАН, проф., д.м.н., г. Санкт-Петербург, РКО, ОССН

Все члены рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов. В случае сообщения конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) и из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе анализа многолетнего опыта различных по целям, протоколам и объемам крупных исследований российских и европейских кардиологов. В Рекомендациях изложены основные аспекты этиопатогенеза, клинического течения, методы диагностики и принципы лечения пациентов с ДКМП с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач сердечно-сосудистый хирург
5. Врач функциональной диагностики
6. Врач-рентгенолог.

Таблица 1. Классы показаний согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК).

Класс рекомендаций (ЕОК)	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство / лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
IIa	Большинство данных / мнений в пользу эффективности / пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять

IIb	Эффективность / польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК).

Уровни достоверности доказательств (ЕОК)	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Вследствие того, что Российское кардиологическое общество (РКО) входит в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК), и члены РКО также являются членами ЕОК, все европейские рекомендации формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов.

В связи с этим, формирование национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности той или иной медицинской помощи. По этой причине в ходе разработки российских клинических рекомендаций РКО использованы международные классы показаний рекомендаций, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций и уровни достоверности доказательств данных классов (Таблицы 1 и 2).

В тех случаях, когда в европейских рекомендациях отсутствовали классы и уровни доказательности, но по мнению экспертов РКО данные тезисы являлись крайне необходимыми для выполнения или, наоборот, абсолютно не рекомендованы к применению, эксперты РКО, основываясь на правилах формирования классов показаний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, сами проставляли классы и уровни. В данной ситуации обозначение ЕОК заменено на РКО-классы и уровни, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы 3, 4 и 5), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (Таблицы 1, 2, 3, 4, 5).

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г. № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).
4. Приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
5. Приказ Минздрава России от 24 мая 2006 г. № 381 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с кардиомиопатиями».

6. Приказ Минздрава России от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Таблица 1/А3. Препараты, рекомендованные для лечения ХСН, и дозы ИАПФ, рекомендованные для лечения ХСН

Период титрации / ИАПФ	Начальная доза	Максимальная доза
Каптоприл**	6,25 мг 3 раза в день	50 мг 3 раза в день
Эналаприл**	2,5 мг 1-2 раза в день	10-20 мг 2 раза в день
Лизиноприл**	2.5-5 мг однократно	20 мг однократно
Рамиприл**	1,25 мг однократно	5 мг 2 раза в день, или 10 мг однократно
Периндоприл**	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Хинаприл	5 мг 1-2 раза в день	20 мг 2 раза в день
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза в день	10-40 мг однократно

Валсартан+сакубитрил и подходы к выбору доз**

Период титрации / Группы пациентов	Начальная доза	Целевая доза
Для больных, получавших ранее ИАПФ/АРА в целевой дозе	100 мг (49+51 мг) 2 раза в день	200 мг (97+103 мг) 2 раза в день
Для больных, не получавших ранее ИАПФ/АРА, или получавших препараты в низкой дозе	50 мг (25,7+24,3 мг) 2 раза в сутки	200 мг (97+103 мг) 2 раза в день

АРА, рекомендованные для лечения ХСН

Период титрации / АРА	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	4 мг однократно	32 мг однократно
Валсартан	40 мг 2 раза в день	160 мг 2 раза в день
Лозартан**	12,5 мг однократно	150 мг однократно

Бета-адреноблокаторы, рекомендованные для лечения ХСН

Период титрации / Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол**	1,25 мг однократно	10 мг однократно
Карведилол**	3,125 мг 2 раза в день	25-50 мг 2 раза в день
Метопролол**	12,5-25 мг однократно	200 мг однократно
Небиволол	1,25 мг однократно	10 мг однократно

Антагонисты альдостерона, рекомендованные для лечения ХСН

Период титрации / Препарат	Начальная доза	Целевая доза	Максимальная доза

Спиронолактон**	25 мг однократно	25-50 мг однократно	200 мг/сут (при ОДСН 300 – 400 мг/сут)
Эплеренон	25 мг однократно	50 мг однократно	50 мг/сут

Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, рекомендованные для лечения ХСН, и дозы

Период титрации / Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Дапаглифлозин**	10 мг однократно	10 мг однократно
Эмпаглифлозин**	10 мг однократно	10 мг однократно

Диуретики, рекомендованные для лечения ХСН: показания, необходимый уровень скорости клубочковой фильтрации, режим дозирования

Период титрации / Препарат	Показание	СКФ, мл/мин	Стартовая доза	Максимальная доза
Фуросемид**	II-IV ФК	>5	20 мг 1-2 раза в день	600 мг/сут
Торасемид	II-IV ФК	>5	10 мг однократно	200 мг/сут
Гидрохлоро-тиазид**	II-IV ФК	>30	25 мг 1-2 раза в день	200 мг/сут
Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН, ФК II-IV	>10	50 мг 2 раза в день	300 мг/сут
Ацетазоламид**	В составе комбини-рованной терапии при декомпенсации ХСН, резистентности к диуретикам (алкалоз)	>10	250 мг 1-2 раза в день в течение 1-3 дней с перерывами (10-14 дней)	750 мг/сут

Таблица 2/А3. Особенности применения лекарственных средств для лечения СН во время беременности и лактации

Лекарственные препараты	Использование во время беременности	Использование во время лактации"
ИАПФ	Противопоказаны во время беременности.	Недостаточно данных. Противопоказаны во время лактации.
АРА	Противопоказаны во время беременности.	Противопоказаны во время лактации.
Валсартан+ сакубитрил**	Противопоказаны во время беременности.	Противопоказаны во время лактации.
иНГЛТ2	Противопоказаны во время беременности.	Противопоказаны во время лактации.
Бета-адреноблокаторы	Все препараты проходят через плаценту. Возможно снижение ЧСС, гипокликемия у плода и задержка развития.	Возможно снижение ЧСС и АД у новорожденного.

Метопролол**	Препарат выбора из класса бета-адреноблокаторов. Может вызвать брадикардию плода, задержку роста, гипогликемию.	Можно принимать при грудном вскармливании.
Карведилол**	Во время беременности изучен недостаточно.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании.
Бисопролол**	Во время беременности изучен недостаточно.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании.
Спиронолактон**	Противопоказан во время беременности.	С грудным молоком выделяется метаболит спиронолактона** канренон. Нельзя исключить риск при грудном вскармливании. При необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить.
Эплеренон	Сведений о применении эплеренона у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка.	Значительно проникает в грудное молоко: нельзя исключить риск при грудном вскармливании. При необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить.
Диуретики	Могут вызвать снижение маточно-плацентарного кровотока и количество амниотической жидкости. Могут быть причиной электролитных нарушений.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании. При применении в высоких дозах может подавлять лактацию.
Фуросемид**	Возможно применение на короткое время, если польза для матери превышает риск для плода.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании. При применении в высоких дозах может подавлять лактацию.
Торасемид	Не следует применять во время беременности. Возможны электролитные нарушения и тромбоцитопения у плода.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании. При применении в высоких дозах может подавлять лактацию.
Нитропруссид**	Нельзя назначать во время беременности. Высокий риск отравления цианидом.	Нельзя исключить риск отравления цианидом при грудном вскармливании.
Добутамин**	Не следует применять во время беременности. Возможно применение только по жизненным показаниям.	Нельзя исключить риск при грудном вскармливании.
Допамин**	Не следует применять во время беременности. Возможно	Может изменить процессы синтеза/состав молока.

	применение только по жизненным показаниям.	
Левосимендан**	Не следует применять во время беременности. Нет клинических данных. Применение возможно только по жизненным показаниям, если польза для матери превышает риск для плода.	Не следует применять во время лактации. Высокий риск осложнений для ребенка.
Антагонисты витамина К	Второй/третий триместр – использование с чрезвычайной осторожностью (*недостаточно данных*), только в случае особых показаний. Гибель или пороки развития плода / новорожденного отмечены в 16% случаев использования во втором триместре и в 27% случаев использования в третьем триместре. Риск для плода дозозависимый, дозы >5 мг/день ассоциируются с ухудшением исхода. После индивидуальной оценки тромботического риска матери, необходимой дозы АВК, показаний к терапии антитромботическими средствами, следует рассмотреть препараты группы гепарина как потенциальную альтернативу. Налаженная коммуникация с пациенткой и её участие в принятии решений жизненно важны.	Могут быть использованы во время грудного вскармливания только при наличии абсолютных показаний, например, при наличии механического протеза клапана сердца и др.
Антитромботические средства	Избегать назначения (противопоказаны).	Избегать назначения. Низкая концентрация ривароксабана** в грудном молоке в индивидуальных случаях.
#Гепарин натрия**	Использование с осторожностью *(недостаточно данных).* Применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.	Использование с осторожностью *(недостаточно данных)*. В связи с очень высокой молекулярной массой, не ожидается присутствие препарата в грудном молоке. Также высока вероятность быстрого разрушения препарата в желудочно-кишечном тракте новорожденного.

Группа гепарина	Использование с осторожностью *(недостаточно данных)*.	Использование с осторожностью *(недостаточно данных)*. Не обнаруживаются, либо обнаруживаются в низких концентрациях в грудном молоке. Абсорбция в ротовой полости маловероятна. У новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, не обнаруживается активность против Ха фактора коагуляции. *Препараты с имеющимися данными по безопасности в период лактации: Далтепарин натрия, Эноксапарин натрия***
Синтетические пентасахариды (фондапаринукс натрия)	Избегать назначения *(недостаточно данных),* даже в случае аллергии или нежелательных реакций на препараты группы гепарина.	Избегать назначения *(нет опубликованных данных)* и/или рассмотреть вариант назначения препаратов группы гепарина (установлен более благоприятный профиль безопасности).

Примечания:

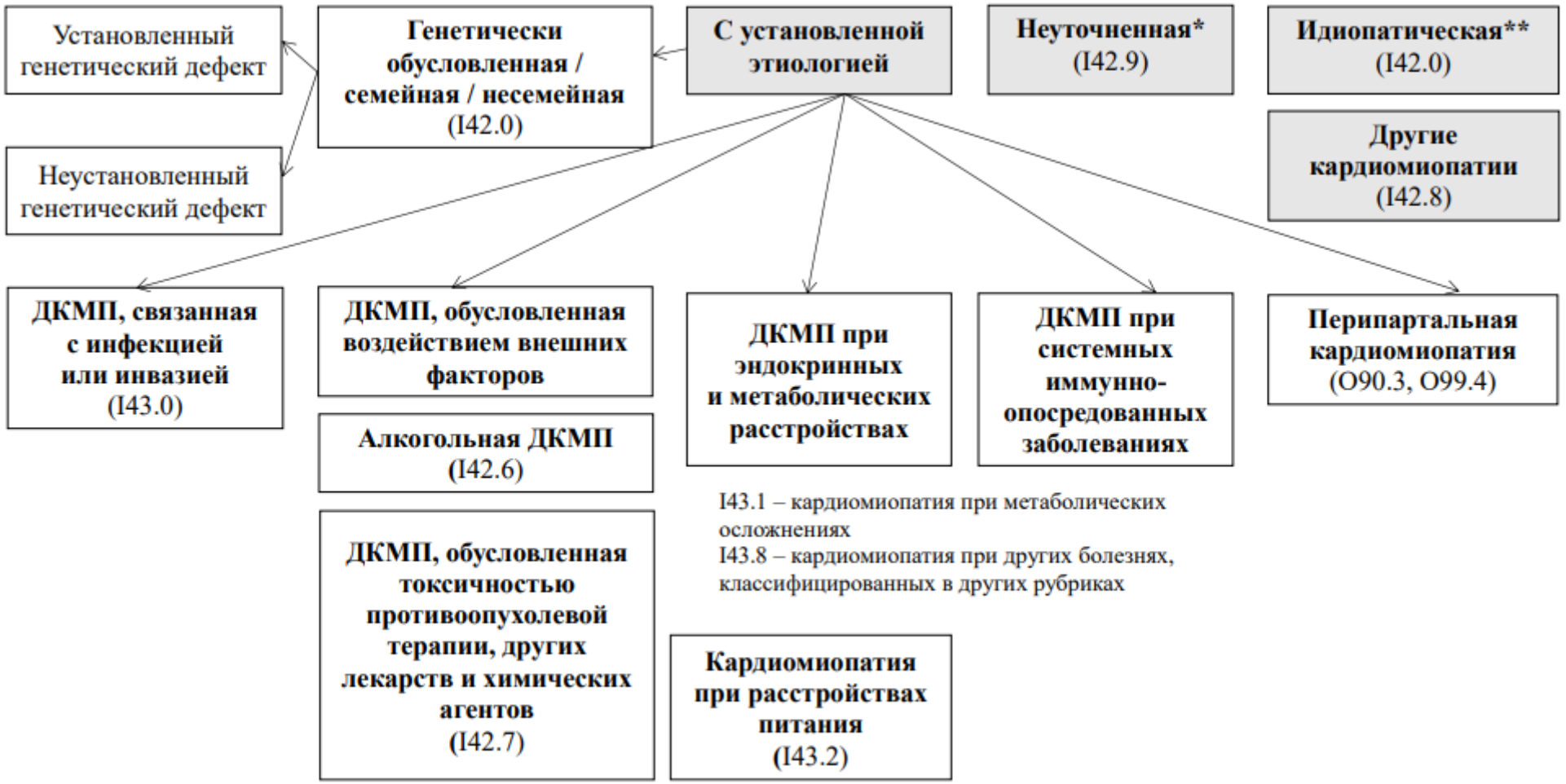
" любой из обсуждаемых лекарственных препаратов возможно назначить на общих основаниях после подавления лактации и при полном переходе на искусственное вскармливание.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Этиологическая классификация дилатационной кардиомиопатии

<table>
<tr><th>Генетическая</th><th>Связанная с воздействием внешних факторов</th><th>Связанные с инфекцией или с инвазией</th><th>Связанная с системными иммуноопосредованными заболеваниями</th></tr>
<tr><td>Мутации в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов: TTN, LMNA, MYH7, RBM20, FLNC, BAG3, SCN5A, PLN, TPM1, TNNI3, TNNT2 и другие</td><td>Токсины: алкоголь, амфетамины, экстази, каннабиоиды, кокаин, анаболические стероиды, мышьяк, тяжелые металлы (ртуть, олово, кобальт), угарный газ</td><td>Вирусы: семейств: адено-, корона-, энтеро- (коксаки- групп А и В), цитомегало-, эховирусы, денге, Эпштейна-Барра, гепатита В, С, вирусы простого герпеса, герпеса 6 типа, гриппа А и В, эпидемического паротита, рубулавирус, краснухи, парвовирус В19, полиомиелита, бешенства, респираторно-синцитиальный вирус, кори, ветряной оспы, ВИЧ</td><td>Аутоиммунные: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, полимиозит, саркоидоз, синдром Дресслера, постинфекционная аутоиммунная болезнь, целиакия, первичный билиарный цирроз, некоторые васкулиты, myasthenia gravis, пемфигус, пемфигоид</td></tr>
<tr><td>Мутации в генах, ассоциированных с развитием нейромышечных заболеваний с кардиальным фенотипом: миодистрофия Дюшенна и Беккера, пояснично-конечностные миодистрофии, миофибриллярные миопатии, миотоническая дистрофия</td><td rowspan="3">Противоопухолевые препараты и другие лекарства: антрациклины и родственные соединения, трастузумаб**, антиметаболиты, алкилирующие средства, моноклональные антитела, фторурацил**, ингибиторы протеинкиназы, иммуномодуляторы.</td><td>Бактерии: β-гемолитические стрептококки, Borrelia burgdorferi, Brucella spp., Campylobacter jejuni, Chlamydia spp., Clostridium spp., Corynebacterium diphtheriae, Neisseria spp., Haemophilus influenza, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Salmonella (Berta и Typhi), Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus spp., Treponema palidum</td><td>Аутовоспалительные: болезнь Крона, неспицефический язвенный колит, реактивный артрит, подагра, редкие моногенные заболевания</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Митохондриальные болезни, в редких случаях – врожденные нарушения метаболизма и болезни накопления</td><td>Простейшие: Entamoeba histolytica, Leishmania spp., Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi</td><td rowspan="3">Связанная с эндокринными/метаболическими расстройствами: сахарный диабет, акромегалия, феохромоцитома, тиреоидная дисфункция, хроническая гипокальциемия, гипофосфатемия</td></tr>
<tr><td>Грибы: Actinomyces spp., Aspergillus spp., Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans</td></tr>
<tr><td colspan="2">Перипартальная кардиомиопатия
(комбинация генетических и внешних факторов)</td><td>Гельминты: лентецы, эхонококки, шистостомы, трихинеллы, токсокары</td></tr>
</table>

Приложение Б2. Классификация ДКМП и кодирование диагноза по МКБ10



* При невозможности обследования для уточнения этиологии

** При обследовании причины не выявлены, генетическая предрасположенность не подтверждена

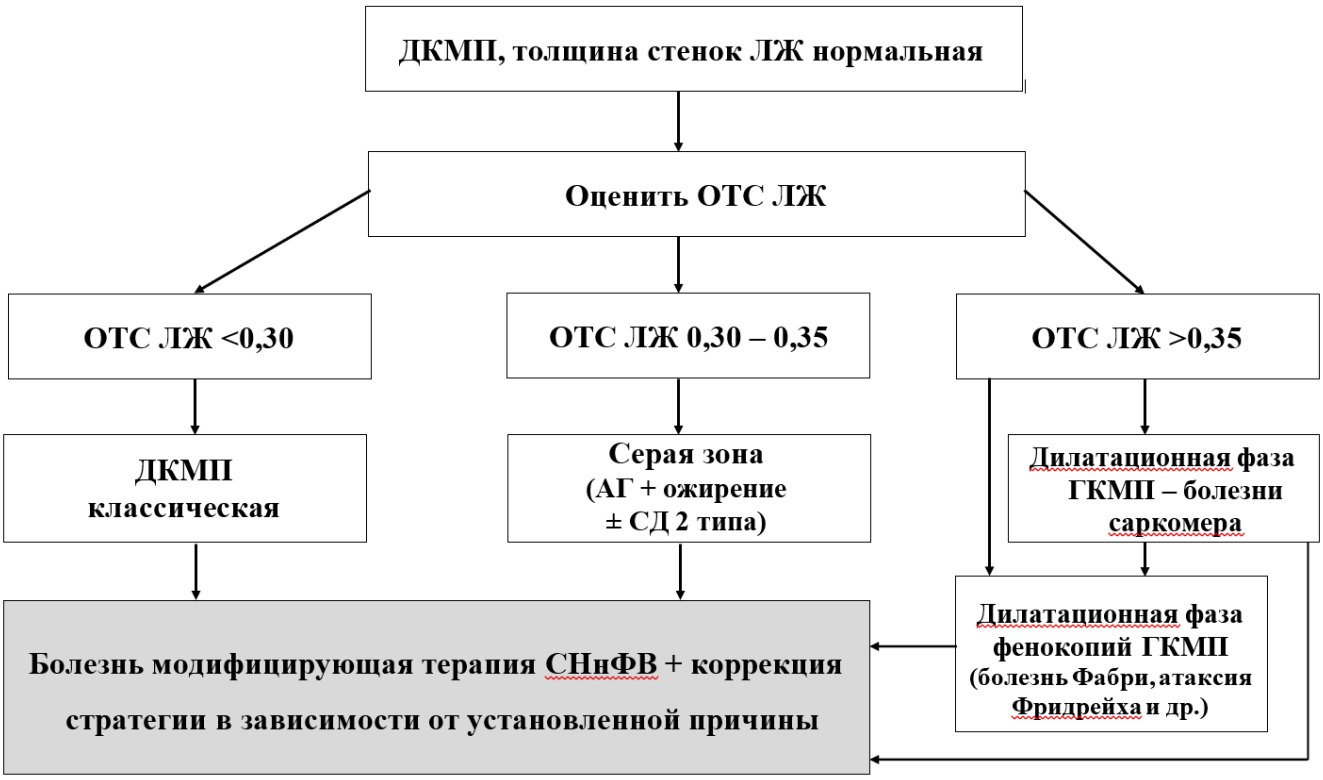
Приложение Б3. Инструментальная диагностика ДКМП

Рекомендация	ЕОК	УУР	УДД
Эхокардиография			
Всем пациентам с подозрением на ДКМП для верификации диагноза и установления фенотипа ДКМП (оценка структуры и функции сердца).	**IC**	**C**	**5**
Пациентам с уже установленным диагнозом ДКМП для оценки динамики структурно-функциональных параметров, состояния клапанного аппарата сердца, функции ПЖ, давления в лёгочной артерии, а также для выявления лиц с клапанными нарушениями, подходящими для хирургической/инвазивной коррекции или трансплантации сердца.	**IC**	**C**	**5**
Пациентам с ДКМП при планировании/проведении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием для оценки структуры и функции сердца.	**IC**	**C**	**5**
Для расчета ФВ ЛЖ у пациентов с ДКМП рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона).	**IC**	**A**	**2**
Пациентам, у которых качество ЭхоКГ оказалось неудовлетворительным (визуализация <80% эндокарда ЛЖ), рекомендуется проведение ЭхоКГ с использованием контрастных средств, что позволяет лучше оценить границы эндокарда и объёмы ЛЖ.	**IC**	**A**	**2**
С целью выявления ранних (субклинических) изменений сократимости ЛЖ у пациентов с подозрением на ДКМП рекомендуется оценка показателя деформации миокарда — продольного систолического сжатия ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), а также скорости систолического движения основания ЛЖ, измеряемой при тканевом допплеровском исследовании (tissue doppler imaging, TDI).	**IC**	**C**	**3**
Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется оценка диастолической функции ЛЖ с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений, оценки прогноза и выбора тактики лечения.	**IC**	**C**	**5**
Всем пациентам с подозрением на ДКМП рекомендуется оценка структуры и функции ПЖ с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений.	**IC**	**C**	**5**
Чреспищеводная ЭхоКГ			
Пациентам с ДКМП проведение чреспищеводной ЭхоКГ рекомендуется для уточнения элементов структурного и функционального ремоделировоания, недостоверно определяемых при трансторакальной ЭхоКГ.	**РКО IIaC**	**C**	**5**
Пациентам с ДКМП и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия.	**IC**	**C**	**5**
ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой			
Пациентам с подозрением на ДКМП при умеренной или низкой предтестовой вероятности ИБС рекомендуется ЭхоКГ с	**IC**	**C**	**5**

физической или фармакологической нагрузкой (преимущественно – добутамином**) для исключения ИБС.			
Электрокардиография			
Всем пациентам с ДКМП рекомендуется регистрация 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) с оценкой ритма, ЧСС, интервалов и амплитуд элементов ЭКГ с целью диагностики нарушений ритма, проводимости и оценки показаний к ресинхронизирующей терапии или имплантации ЭКС.	**IC**	**A**	**1**
Холтеровское мониторирование сердечного ритма			
Пациентам с ДКМП рекомендуется выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма с целью оценки ритма, ЧСС, преходящих нарушений ритма и/или проводимости сердца, эффективности и безопасности антиаритмической терапии.	**IIaC**	**C**	**5**
Нагрузочные ЭКГ тесты			
Пациентам с ДКМП рекомендуются тесты с физической или фармакологической нагрузкой для верификации изменений на ЭКГ с целью исключения ишемии миокарда, стресс-индуцируемых нарушений ритма сердца, определения толерантности к физической нагрузке.	**IIaC**	**C**	**5**
МРТ сердца и магистральных сосудов			
МРТ сердца с контрастированием рекомендуется пациентам с ДКМП при первоначальном обследовании с целью оценки морфологических и функциональных характеристик сердца и для дифференциальной диагностики причин кардиомиопатии	**IB**	**B**	**5**
МРТ сердца с контрастированием рекомендуется пациентам с ДКМП в динамике для мониторинга прогрессирования заболевания	**IIaC**	**C**	**5**
Коронарография			
КАГ рекомендуется пациентам с ДКМП с целью исключения ИБС при высокой предтестовой вероятности ИБС.	**IA**	**A**	**2**
Компьютерно-томографическая коронарография			
Выполнение компьютерно-томографической КАГ рекомендуется пациентам с предполагаемой ДКМП при низкой или промежуточной вероятности ИБС, невозможности проведения или малой убедительности результатов неинвазивных методов выявления ИБС.	**IIaB**	**A**	**1**
Радионуклидная диагностика			
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда может быть рекомендована пациентам с ДКМП для исключения причинной или сопутствующей ишемии миокарда.	**IIbB**	**C**	**5**
Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с флудезоксиглюкозой [18F] рекомендуется пациентам с КМП при подозрении на саркоидоз сердца с целью диференциальной диагностики	**IIaC**	**C**	**4**
Рентгенография / компьютерная томография органов грудной клетки			

Рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография органов грудной полости пациентам с ДКМП рекомендуется для выявления сопутствующих заболеваний легких, нарушений легочной гемодинамики.	**IC**	**A**	**2**
Катетеризация полостей сердца			
Катетеризация правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) рекомендуется у пациентов с тяжелой ХСН в качестве этапа оценки для трансплантации сердца и/или МПК (имплантации системы желудочковой вспомогательной***).	**IC**	**C**	**5**
Инвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики может быть рассмотрена у гемодинамически нестабильных пациентов при необходимости выявления механизма декомпенсации СН.	**IIbC**	**C**	**5**
Ультразвуковое исследование легких (и плевральных полостей)			
Трансторакальное ультразвуковое исследование легких рекомендуется пациентам с ДКМП при развитии острой СН или декомпенсации ХСН, для выявления признаков интерстициального отека.	**IIaC**	**C**	**5**
Трансторакальное ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей рекомендуется пациентам с ДКМП для выявления/уточнения наличия и объема гидроторакса.	**IIaC**	**C**	**5**
Кардиореспираторный тест			
Проведение КРТ может быть рассмотрено у пациентов с ДКМП для оценки прогноза (перед и после трансплантации сердца): вероятности повторных госпитализаций и смерти, краткосрочной и долгосрочной выживаемости, оценки периоперационных рисков, эффективности болезнь модифицирующей терапии СН и для оптимизации дозирования физических тренировок.	**IIbC**	**C**	**4**
Нагрузочные неинструментальные тесты			
Пациентам с ДКМП рекомендуется проведение нагрузочных тестов для оценки функционального статуса, эффективности лечения и оценки прогноза.	**IIaC**	**A**	**2**

Приложение Б4. Алгоритм дифференциальной диагностики фенотипа ДКМП в зависимости от относительной толщины стенок ЛЖ



Приложение Б5. Градации (статусы) неотложности пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, в соответствии с рекомендациями United Network for Organ Sharing (UNOS) [276]

Статус UNOS	Описание (критерии статуса)
1A	▪ Пациенты, находящиеся на МПК (лево- и/или правожелудочковый обход <30 дней, искусственное сердце, внутриаортальная баллонная контрпульсация, ЭКМО), которая сопровождается ТЭО, инфекционными осложнениями, угрожающими жизни желудочковыми аритмиями и техническими повреждениями систем МПК. ▪ Пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, требующие применения внутривенных адренергических и дофаминергических средств в высоких дозах (добутамин** >7,5мкг/кг/мин), либо применения нескольких кардиотонических средств.

	▪ Пациенты, требующие в течение >7 дней непрерывного гемодинамического мониторинга, и имеющие предполагаемый срок жизни <7 дней, при регулярном переосвидетельствовании врачами каждые 7 дней.
1B	▪ Пациенты, более 30 дней находящиеся на лево- и/или правожелудочковой МПК без осложнений, или требующие непрерывной инфузии негликозидных инотропных препаратов (АТХ «Кардиотонические средства кроме сердечных гликозидов») в терапевтических дозах.
2	▪ Все остальные пациенты, находящиеся в листе ожидания трансплантации сердца

Приложение Б6. Алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с ДКМП*

Группа пациентов	Периодичность диспансерного осмотра (консультации)	Консультации специалистов	Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения	Продолжи-тельность диспансерного наблюдения
Группа 1 Пациенты с ДКМП и ХСНунФВ, 1 стадии, I-II ФК	ДН у врача-кардиолога не реже 2 раз в год при стабильном клиническом течении ХСН и внепланово при появлении признаков прогрессирования ХСН**,** НРС и других осложнений	По показаниям	Измерение АД на периферических артериях, частоты срдцебиения; веса (массы тела), определение статуса курения; Общий (клинический) анализ крови не реже 1 раза в год; Анализ крови биохимический общетерапевтический (с расчетом СКФ) не реже 1 раза в год; Исследования уровня NT-proBNP в крови не реже 1 раза в 2 года; Регистрация ЭКГ не реже 2 раз в год; Рентгенография органов грудной клетки не реже 1 раза в год; ЭхоКГ не реже 2 раз в год; Холтеровское мониторирование сердечного ритма не реже 1 раза в год.	Пожизненно
Группа 2 Пациенты с ДКМП и ХСНнФВ, 2 стадии, III-IV ФК	ДН у врача-кардиолога не реже 2 раз в год, при возможности - 4 раза в год, внепланово - при появлении осложнений **(**прогрессирование ХСН**,** НРС и др.**)**	Врач-сердечно-сосудистый хирург (периодичность устанавливается по показаниям, при прогрессировании симптомов ХСН и при ХСН, рефрактерной к терапии, с оценкой	Измерение АД на периферических артериях, частоты сердцебиения; веса (массы тела), определение статуса курения; Общий (клинический) анализ крови не реже 2 раз в год; Анализ крови биохимический общетерапевтический (с расчетом СКФ) не реже 2 раз в год;	Пожизненно

		показаний к высокотехнологичной медицинской помощи (КВД***, СРТ, трансплантация сердца, МПК (имплантация системы желудочковой вспомогательной***) и т.д.)). Другие профильные специалисты - по показаниям	Исследования уровня NT-proBNP в крови не реже 1 раза в 2 года; Регистрация ЭКГ не реже 2 раз в год; Рентгенография органов грудной клетки не реже 1 раза в год; ЭхоКГ не реже 2 раз в год; Холтеровское мониторирование сердечного ритма не реже 1 раза в год.	
Группа 3 Пациенты из группы риска развития ДКМП - родственники первой степени родства (генотип-положитель-ные фенотип-отрицатель-ные пациенты)	ДН у врача-кардиолога. Для родственников 1 степени родства (генотип-положительных фенотип-отрицательных) периодичность зависит от возраста: до 19 лет – один раз в 1-3 года, 20-50 лет – один раз в 2-3 года, старше 50 лет - один раз в 5 лет	По показаниям	Частота обследования зависит от возраста (до 19 лет – один раз в 1-3 года, 20-50 лет – один раз в 2-3 года, старше 50 лет - один раз в 5 лет) и включает: • ЭКГ; • Холтеровское мониторирование сердечного ритма; • ЭхоКГ; •генетическое обследование однократно по показаниям.	Однократно, далее по показаниям

Примечания:

* - Алгоритм составлен на основании Приказа МЗ РФ №168н от 15.03.2022 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

ДН - диспансерное наблюдение, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, АД - артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, КВД*** - имплантируемый кардиовертер дефибриллятор, СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия, NT-proBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида,

Приложение В. Информация для пациента

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание сердца в основе которого лежит генетическое или приобретенное изменение мышцы сердца, что приводит к увеличению размеров сердца и снижению его насосной функции. Это заболевание не связано с ишемической болезнью сердца или повышенным артериальным давлением.

Чаще встречаются такие причины как, вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания, воздействие токсинов (например, алкоголя, наркотиков) или беременность. Примерно в 30% (1 из 3) случаев при ДКМП имеется явный семейный анамнез и генетическая причина. Это означает, что ДКМП вызвана дефектом (мутацией) в одном или нескольких генах, который может передаваться в семье.

ДКМП — это серьезное заболевание, которое требует обязательного регулярного наблюдения и лечения. Наличие ДКМП означает, что левый желудочек (или иногда оба желудочка) сердца расширяется (увеличивается), при этом сердце больше не может перекачивать кровь эффективно по всему телу и к легким, органы и системы испытывают хроническое кислородное голодание.

В результате снижения эффективности работы сердца развиваются симптомы сердечной недостаточности (СН), которая может приводить к скоплению жидкости в легких, появлению сердцебиений, одышки, общей слабости и отеков лодыжек и голеней. В некоторых случаях на фоне выраженного изменения сердца могут возникать угрожающие жизни нарушения ритма.

Диагностика ДКМП

Для постановки диагноза ДКМП необходимы медицинский и семейный анамнез (оценка симптомов и семейной истории заболевания), физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Основными симптомами ДКМП и СН являются: одышка, приступообразная ночная одышка, снижение переносимости физических нагрузок, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. Иногда при ДКМП отеки могут быть очень выраженными, что требует госпитализации в стационар. Дополнительными симптомами при ДКМП, которые встречаются реже, являются боли в грудной клетке, сердцебиения, ощущения “замирания” сердца. Так же могут быть дополнительные симптомы, связанные с основным заболеванием, которое привело к ДКМП, что необходимо обсудить с вашим лечащим врачом.

Стандартное обследование для выявления ДКМП, помимо сбора анамнеза и осмотра, включает: регистрацию электрокардиограммы; анализы крови (общий (клинический) анализ крови и анализ крови биохимический общетерапевтический); нагрузочные пробы; тест 6-минутной ходьбы; рентгенографию органов грудной клетки; эхокардиографию;

магниторезонансную томографию сердца (МРТ); Холтеровское мониторирование сердечного ритма; генетические исследования; обследование родственников. Примерно у 30-40% семей в одном из генов можно обнаружить мутацию, вызывающую ДКМП. Обследование родственников играет большое значение при диагностике ДКМП.

Пациенту необходимо узнать у лечащего врача как можно больше о причинах и возможных последствиях заболевания, а также о методах лечения.

Лечение ДКМП

Лечение ДКМП состоит из 4 основных компонентов:

1. Медикаментозное лечение и немедикаментозные методы лечения.
2. Самоконтроль и поддержание рекомендованного образа жизни.
3. Диета и водно-солевой режим.
4. Регулярная физическая активность.

Медикаментозное лечение ДКМП направлено на профилактику и лечение СН.

При лечении ДКМП и ХСН применяются ингибиторы АПФ или валсартан+сакубитрил** или антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с бета-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, которые могут замедлять развитие СН и предотвращать ухудшение течения заболевания. Другие лекарственные препараты, например, диуретики помогают справляться с симптомами. В период смены или увеличения дозы лекарственного препарата необходимо следить за артериальным давлением, частотой сердечных сокращений и результатами анализов, которые назначит врач.

Если врач выписал несколько лекарств, то необходимо составить расписание их приема на весь день с учетом доз и кратности применения. Необходимо заранее пополнять запас лекарственных препаратов, особенно если вам предстоит путешествие или поездка на дачу. Полезно составить визуальный план приема лекарств и поместить его на видное место, а также воспользоваться мобильным приложением, которое будет напоминать о приеме лекарственных средств в установленное время.

Если пациенты с ДКМП имеют высокий риск внезапной смерти (например, после предыдущей остановки сердца) или если симптомы невозможно контролировать с помощью лекарств, то производится имплантация (установка) кардиовертера-дефибриллятора имплантируемого однокамерного*** или двухкамерного***, который может предотвратить большинство опасных для жизни аритмий. Если у пациента различные отделы сердца работают несинхронно, то может быть предложена имплантация специальных устройств, которые будут предотвращать возникновение угрожающих жизни аритмий и/или внезапных остановок сердца. Эти приборы имплантируются под кожу. Устройства постоянно совершенствуются: становятся меньше, эффективнее, батарей хватает на более долгий срок (на несколько лет в зависимости от

типа устройства). Обычно эти приборы вводят под местной анестезией. Их помещают под ключицей, так что они совершенно не заметны. Большинство приборов требуют периодического (обычно раз в год) обслуживания (проверки) в амбулаторных условиях. Если пациенту имплантировали прибор для стимуляции сердца, это не отменяет прием лекарств.

Самоконтроль и поддержание рекомендованного образа жизни

Важной частью самоконтроля пациентов с ДКМП является ежедневное взвешивание и ведение дневника веса. Часто постепенное нарастание веса, связанное с накоплением жидкости в подкожно-жировой клетчатке и брюшной полости, является первым признаком ухудшения течения заболевания. Ежедневные взвешивания помогут вовремя отследить негативные изменения, о которых необходимо сообщить лечащему врачу, чтобы он временно усилил терапию. Помните, нарастание веса на 1 кг в день или на 2-3 кг в течение недели может быть связано только с задержкой жидкости. Немедленно сообщите об этом вашему лечащему врачу.

Самостоятельный контроль артериального давления и пульса поможет в оценке эффективности проводимого лечения (ведение дневника). Простым способом определения артериального давления и пульса в домашних условиях является использование автоматического аппарата для измерения артериального давления осцилометрическим методом. Простым методом самоконтроля пульса является использование смарт-часов и фитнесс браслетов.

Чрезвычайно важной частью самоконтроля является знание опасных симптомов и способность к правильному реагированию в случае их появления. Вам следует **немедленно** вызвать **скорую медицинскую помощь**, если у вас имеются следующие симптомы: длительная боль в груди; тяжелая и продолжительная одышка; обморок; появление отека на одной ноге, сопровождающееся покраснением и болью в ноге; внезапная слабость в руке или ноге, чаще всего на одной стороне тела; внезапное помутнение сознания, проблемы с речью или с пониманием речи; внезапные проблемы со зрением в одном или обоих глазах; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации.

Как можно скорее проинформируйте врача или медсестру, если вы испытываете следующие симптомы: усиливающаяся одышка; одышка, заставляющая часто просыпаться; необходимость дополнительных подушек для комфортного сна или сон возможен только в положении сидя; учащенное сердцебиение или перебои в работе сердца. Также вам следует, не откладывая, **обсудить** любые симптомы, указанные ниже, с врачом или медицинской сестрой: быстрый набор веса; нарастающий отек или боль в животе; нарастание отеков голеней и лодыжек; потеря аппетита/тошнота; нарастающее утомление; усиливающийся кашель.

Помимо четкого соблюдения назначенного врачом лечения, необходимо изменить другие аспекты своего образа жизни (питание, уровень физической активности, отказ от курения и

потребления алкоголя), чтобы лечение было максимально эффективным. Всем пациентам с ДКМП следует отказаться от курения, в том числе избегать пассивного курения.

Забота о себе при ДКМП прежде всего направлена на поддержание хорошего самочувствия. Один из способов поддержания хорошего самочувствия — это снижение риска респираторных инфекций, таких как грипп или пневмония. Респираторные заболевания могут ухудшить состояние здоровья. Доступны безопасные вакцины, обеспечивающие иммунитет к гриппу, пневмонии.

Если есть повышенная масса тела, то ее снижение уменьшит нагрузку на сердце и сделает вас более подвижным и активным.

Диета и водно-солевой режим

Полноценный рацион очень важен для пациентов с ДКМП при наличии СН. Обсудите с врачом ваши обычные привычки питания и наметьте план по их изменению, если это потребуется. Особого внимания заслуживает потребление поваренной соли. Следуйте рекомендациям лечащего врача по ограничению соли, если это показано. Для определения количества натрия в продуктах следует использовать маркировку на упаковке. Следующие простые правила помогут вам уменьшить потребление соли:

- Не держите солонку на столе и не досаливайте пищу.
- Необходимо уменьшить в рационе количество промышленно приготовленных блюд, включая консервированные и замороженные продукты.
- Следует минимизировать или совсем исключить колбасные изделия, копчености, пиццу и различные соусы (майонез, кетчуп, аджика). Полностью исключите домашние соленья и соленые снеки (чипсы, соленые орешки и сухарики)

Пища должна быть легкоусвояемой, содержать большое количество зелени и овощей, а также легкоусвояемого белка (творог, яйца, рыба, птица). Предпочтительней принимать пищу небольшими порциями 4-5 раз в день.

Ограничение жидкости обычно не требуется, но в некоторых случаях при выраженных отеках врач может рекомендовать ограничение на некоторый период.

Употребление токсических веществ

При ДКМП следует полностью исключить потребление алкоголя. Недопустимо употребление веществ, способных ухудшить течение заболевания (анаболические стероиды, кокаин, метамфетамины и другие, которые могут быть причиной ДКМП).

Регулярная физическая активность

Основной вид физической нагрузки при ДКМП и СН — это аэробные физические нагрузки: ходьба, занятия на велотренажере. Этот тип упражнений укрепляет сердце и легкие и улучшает способность организма использовать кислород. Перед началом аэробных упражнений и в конце

занятия применяются упражнения на гибкость, которые включают медленное растягивание мышц и движения в суставах. Растяжка до и после тренировки помогает подготовить мышцы и предотвратить травмы и растяжения. Также применяются дыхательные упражнения для тренировки дыхательных мышц. Эти упражнения помогают разработать межреберные мышцы и мышцы диафрагмы. Включите в свой режим дня регулярные прогулки, продолжительностью от 30 минут до часа в относительно комфортном для вас темпе, который вызывает небольшую усталость. Во время таких прогулок вы не должны испытывать сильную одышку и должны быть способны поддерживать разговор во время ходьбы. Несколько простых правил, соблюдение которых сделают ваши занятия безопасными:

- Всегда перед началом занятий следует измерить частоту пульса и артериальное давление. Не приступайте к тренировкам при высоком артериальном давлении (систолическое АД выше 160 мм рт. ст.), усилении одышки, частом и/или нерегулярном ритме сердца.
- Если произошел резкий набор веса (1-3 кг за последние 1-2 дня), это может говорить о задержке жидкости, такая ситуация требует обращения к врачу.
- При длительном перерыве в тренировках нужно начинать с более низкого уровня нагрузки и повышать интенсивность нагрузок постепенно.
- Вы можете ощущать чувство усталости в течение и после тренировок, однако вы не должны при этом ощущать резкую слабость и головокружение.

Важно! Следует **немедленно прекратить** тренировку в следующих случаях: боль, давление или жжение в грудной клетке, левой руке или челюсти, резкая слабость, головокружение, а также при возникновении других симптомов, вызывающих сильный дискомфорт.

Семейный скрининг на ДКМП.

Если у пациента с ДКМП обнаружена мутация в гене (результат генетического тестирования), члены семьи этого пациента (мать, отец, братья, сестры и дети) должны пройти генетическое тестирование у врача-генетика. Члены семьи, у которых обнаружена такая же мутация (семейная), называются носителями мутаций и их будет наблюдать врач-кардиолог даже в отсутсвие симптомов заболевания. Члены семьи, у которых семейная мутация не обнаружена, могут быть уверенными, что они будут здоровы в будущем. Если у пациента с ДКМП не выявлена мутация в гене, то членам семьи этого пациента (начиная с членов семьи первой степени родства) рекомендуется посетить кардиолога для обследования сердца. ДКМП обычно развивается после полового созревания и у детей в подростковом возрасте.

ДКМП и беременность.

При планировании беременности важно обсудить с лечащим врачом любые потенциальные риски, изменения в лекарствах и уход во время беременности, потому что беременность может привести к обострению симптомов ДКМП и развитию сердечной недостаточности.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Тест с шестиминутной ходьбой [46]

Функциональный класс ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

Приложение Г2. Опросник «Возраст не помеха» для скрининга синдрома старческой астении [288]

Название на русском языке: «Возраст не помеха»

Оригинальное название (если есть): «Возраст не помеха»

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Разработчик ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, www.rgnkc.ru Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 2. С. 236-242.

Тип: опросник

Назначение: скрининг синдрома старческой астении

Содержание (шаблон):

1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	Да/нет
2	испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (настроение)	Да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/, подъем на 1 лестничный пролет)	Да/нет
Ключ (интерпретация): За каждый положительный ответ начисляется 1 балл. Результат 2 балла и менее – нет старческой астении, 3-4 балла – вероятная преастения, 5-7 баллов – вероятная старческая астения.		

Приложение Г3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPF, Rating of Perceived Exertion) [283]

Название на русском языке: Оригинальная шкала Борга

Оригинальное название (если есть): Borg Rating of Perceived Exertion

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14:377-381. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. Scand J Work Environ Health. 1990;16(Suppl 1):55-58.

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективная оценка переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки

Баллы по шкале Borg RPF	Интенсивность нагрузки
6	Очень - очень легко
7	Исключительно легко
8	Исключительно легко
9	Очень легко
10	Очень легко
11	Довольно легко
12	Легко (комфортно)
13	Немного тяжело
14	Довольно тяжело
15	Трудно/тяжело
16	Трудно/тяжело
17	Очень тяжело
18	Очень тяжело
19	Очень, очень тяжело
20	Максимально тяжело

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **B25**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ)
- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)

Утверждено

Председатель правления НАСИБ,

академик РАН А.В.Горелов

23.12.2025 г.

Президент РОАГ,

академик РАН В.Н.Серов

25.12.2025 г.

Одобрено

Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

13 ноября 2025 г.

Оглавление

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 11

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13

2.1 Жалобы и анамнез 15

2.2 Физикальное обследование 16

2.3 Лабораторные диагностические исследования 18

2.4 Инструментальные диагностические исследования 27

2.5 Иные диагностические исследования 30

2.6 Дифференциальная диагностика 31

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 32

3.1 Консервативное лечение 32

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 36

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 36

5.1 Диспансерное наблюдение 36

5.2 Профилактика 37

6. Организация оказания медицинской помощи 38

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 39

Критерии оценки качества медицинской помощи 51

Список литературы 53

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 65

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 66

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 69

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 70

Приложение В. Информация для пациента 71

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 72

Список сокращений

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГГТП – гаммаглютамилтранспептидаза

Д.м.н. – доктор медицинских наук

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБ – иммуноблот

ИФА – иммуноферментный анализ

К.м.н. – кандидат медицинских наук

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГН – нижняя граница нормы

ННОИ – Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»

П/к – подкожное введение

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

Термины и определения

Активная ЦМВ инфекция — состояние, при котором цитомегаловирус активно размножается, ускользая от контроля со стороны иммунной системы, приводя к поражению различных органов.

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

Заболевание - возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические рекомендации – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Латентная инфекция — форма проявления инфекционного процесса, характеризуется длительным сохранением возбудителя в организме без клинических признаков заболевания. Клинические проявления могут появиться при ослаблении иммунитета.

Медицинский работник - физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность.

Пневмонит – интерстициальное воспаление сосудистой стенки альвеол, сопровождающееся их рубцеванием, в патогенезе которого основную роль играют иммунопатологические механизмы преимущественно клеточного типа.

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ретинит – воспаление сетчатки глаза человека, чаще двустороннее, возникает в результате заноса в сосуды сетчатки возбудителей инфекции.

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Цитомегаловирусная инфекция — широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, с возможной трансплацентарной передачей вируса и внутриутробным поражением плода.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – вирусная антропонозная инфекция, характеризующаяся многообразием проявлений от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудитель ЦМВИ – *Cytomegalovirus hominis* – отнесен к семейству *Herpesviridae,* подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Особенностями цитомегаловируса (ЦМВ) являются крупный геном, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), возможность репликации без повреждения клетки, малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета [1, 2, 3, 4, 5,113].

Двуцепочечная ДНК ЦМВ содержит около 235000 пар оснований и имеет более 200 открытых рамок считывания, кодирующих не менее 59 белков. ЦМВ способен реплицироваться в полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Вирус обладает ферментами ДНК-полимеразой, протеинкиназой (кодирующейся геном UL 97). Репликация включает экспрессию трех классов генов: сверхранние, ранние и поздние гены, кодирующие соответственно сверхранние, ранние и поздние антигены. Сверхранние белки pp72 и IE2 являются главными регуляторами экспрессии вирусных генов. Ранние белки, UL97 фосфокиназа и UL54 ДНК-полимераза, способствуют репликации вирусного генома, а поздние протеины, такие как pp65 и гликопротеин B, являются структурными белками и обнаруживаются в капсиде, матриксе и оболочке вируса [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма ЦМВ – AD 169, Davis и Kerr. От одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса [6, 7, 8].

Вирус термолабилен, инактивируется при температуре +56ºС, длительно сохраняется при комнатной температуре. ЦМВ быстро теряет свою инфекционность при замораживании (-20ºС). ЦМВ обладает относительной нечувствительностью к действию эндогенного интерферона, что способствует его персистенции, не чувствителен к действию антибактериальных препаратов системного действия, значительно менее чувствителен по сравнению с другими герпес-вирусами к ацикловиру и его аналогам (Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, код по АТХ: J05AB) [1, 2, 3, 9,114].

При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам [1, 2, 3, 6, 7,126].

При острой ЦМВ-инфекции вирус поражает преимущественно эпителиальные клетки легких, печени, кишечника, почек, мочевого пузыря, молочных и слюнных желез, генитального тракта. Поражение эпителиальных клеток облегчает вирусную трансмиссию подлежащим тканям и инфицирование фибробластов. ЦМВ может инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга [1, 2, 3, 6, 113, 129].

Цитомегаловирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах. Инфицированные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и вносят свой вклад в виремию, передавая вирус циркулирующим моноцитам. Вирусная инфекция в микрососудах приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слущиванию, образованию микротромбов, вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов. [1, 2, 3, 6, 7, 9].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Возможны периоды локальной активизации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта [1, 2, 7, 10, 11, 12, 13].

В случае иммунологических нарушений происходит возобновление репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВ-инфекции, тяжесть ее течения во многом определяет глубина иммуносупрессии, прежде всего, уровень снижения количества CD4-лимфоцитов в крови [10, 11, 12, 13].

С ЦМВ-инфекцией связан широкий спектр органных поражений: легких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза. У больных ЦМВИ при посмертных исследованиях выявляют фиброзирующий альвеолит, фиброз легких; эрозивно-язвенное с выраженным фиброзом подслизистого слоя поражение пищевода, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивное, часто двустороннее некротическое поражение надпочечников; энцефаловентрикулит с преимущественным поражением стенок желудочков и близлежащих структур головного мозга, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза. Специфичность морфологической картины определяют крупные цитомегалоклетки (ЦМК), лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также продуктивно-инфильтративные панваскулиты с поражением всех оболочек мелких артерий и

вен с исходом в склерозирование. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. У большинства больных патологический процесс носит генерализованный характер [1, 2, 3, 6, 7, 9, 13, 14, 113, 124, 125, 126, 130].

Клинически выраженная ЦМВИ – одно из серьезных инфекционных осложнений при трансплантации солидных органов и костного мозга и является одной из частых причин длительной госпитализации больных и их смерти [15, 16, 17, 18, 19, 117].

Манифестная генерализованная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. В международных классификациях ВИЧ-инфекции «цитомегаловирусное поражение органов (за исключением или помимо печени, селезенки, лимфатических узлов) у больного старше 1 месяца» включено в перечень 24 точно диагностирующих СПИД заболеваний. Данная патология имеет место у 10 – 40% больных СПИДом, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) и в 3 – 7% случаев в популяции больных ВИЧ-инфекцией при ее назначении [20, 21, 22, 23, 24, 113].

Проблема клинически выраженной ЦМВИ актуальна для лиц, имеющих иммуносупрессию иной природы, в частности, онкогематологических пациентов, больных лучевой болезнью, лиц, длительно принимающих кортикостероидную, туберкулостатическую терапию, перенесших ожоговую травму [1, 2, 7, 9, 115, 116].

ЦМВ может быть причиной посттрансфузионных гепатитов, синдрома и болезни Бадда-Киари, разнообразной гинекологической патологии [25, 26, 27, 28].

Предполагается роль ЦМВ, как одного из ко-факторов, в развитии системных васкулитов, хронических диссеминированных заболеваний легких (в частности, фиброзирующего альвеолита), криоглобулинемии, опухолевых процессов (аденокарциномы предстательной железы, аденокарциномы толстой кишки, рака шейки матки), атеросклероза, кардиомиопатии, детского церебрального паралича, эпилепсии, синдрома Гийена-Барре, синдрома хронической усталости, аутизма [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 124, 130].

Возможно развитие клинически выраженной ЦМВИ у взрослых лиц, не имеющих выраженных иммунологических нарушений, вследствие стрессовых и иных ситуаций [40, 41, 42, 43, 113, 130].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Источником инфекции при ЦМВИ является человек.

Наличие в крови специфических антител в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме самого вируса. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения

составляет 73 – 98%. У 20 – 30% здоровых беременных ЦМВ присутствует в слюне, у 3 – 10% – в моче, у 5 – 20% – в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке у 20 – 60% серопозитивных матерей. Установлена значительная частота выявления (до 35%) и длительность присутствия (в среднем, до 22 месяцев) ЦМВ в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ [1, 2, 3, 7, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 127].

Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым через слюну при близких контактах [44, 52, 53, 54, 113, 126,127]. Частота врожденной ЦМВИ составляет 0,2 – 2,5% среди всех родившихся младенцев [57, 58, 126, 128]. Критическим периодом заражения ЦМВ является возраст 16 – 30 лет. При обследовании доноров установлено, что у молодых людей частота сероконверсии составляет около 2% в год. В данной группе лиц передача вируса осуществляется главным образом через поцелуи и половым путем [44, 45, 48, 49, 52, 53, 54, 127].

Гемотрансфузии и парентеральные манипуляции могут приводить к заражению ЦМВ. Переливание цельной крови и ее компонентов, содержащих лейкоциты, ведет к передаче вируса с частотой 0,14 – 10,0 на 100 доз. Риск инфицирования ЦМВ с каждой гемотрансфузией возрастает на 5 – 12%. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании крови от серопозитивного донора, не прошедшую соответствующую обработку [44, 45, 55, 56, 122].

Реализация контактно-бытового пути обеспечивает заражение ЦМВ детей младшего возраста друг от друга в домах ребенка, детских садах, передачу вируса от матери к ребенку и от инфицированного ребенка матери. У матерей, имеющих старшего ребенка в возрасте до 3-х лет или ребенка до 6 лет, посещающего детский сад частота сероконверсии составляет 24% в год. Совокупная распространенность ЦМВ-инфекции среди детей, находящихся в детских учреждениях, по данным мета-анализа исследований составила 32%, тогда как распространенность среди детей, не посещавших детские сады, составила 22%. Частота сероконверсии у родителей ребенка в возрасте до 2-х лет, выделяющего ЦМВ, составляет около 50% в год, тогда как у доноров это показатель находится на уровне 2% в год. У взрослых лиц – сотрудников детских отделений больниц, домов ребенка, дошкольных учреждений, родителей детей дошкольного возраста значительно чаще выявляют сероконверсию (с частотой до 8% в год) и диагностируют острую ЦМВ-инфекцию [44, 48, 49, 59, 60, 61, 126]. По данным систематического обзора работники по уходу за детьми имеют риск ЦМВ-инфекции в 1,6 раза выше, риск еще больше увеличивается при наличии хотя бы одного ребенка, проживающего дома [135].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

B 25 Цитомегаловирусная болезнь

B25.0 Цитомегаловирусная пневмония (J17.1*).

B25.1 Цитомегаловирусный гепатит (K77.0*).

B25.2 Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1*).

B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни.

B25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание классифицируют в зависимости от сроков и механизмов заражения: врожденная (в том числе антенатальная, интранатальная и постнатальная) и приобретенная инфекция; степени активности вируса: латентная, субклиническая, персистирующая, активная (низкой, средней, высокой степени); первичного или повторного заражения: острая инфекция, реактивация вируса и реинфекция.

По клинической картине выделяют следующие формы [1,2,4,5,7,8, 113,117]:

I. Врожденная ЦМВИ:

а) субклиническая (бессимптомная) форма;

б) манифестная форма (легкая, среднетяжелая, тяжелая, изолированное снижение слуха).

II. Приобретенная ЦМВИ:

1. Острая ЦМВИ, первичное инфицирование:
   - а) субклиническая (бессимптомная) форма;
   - б) мононуклеозоподобный синдром;
   - в) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).
2. Латентная ЦМВИ.
3. Активная ЦМВИ (реинфекция или реактивация вируса):
   - а) субклиническая (бессимптомная) форма;
   - б) ЦМВ-ассоциированный синдром.
4. ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

С цитомегаловирусом связаны также следующие коды МКБ-10:

B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз.

P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция.

B20.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

Цитомегаловирусный мононуклеоз представляет собой форму течения острой приобретенной ЦМВИ - мононуклеозоподобный синдром.

Врожденная ЦМВИ рассмотрена в отдельных клинических рекомендациях.

Проявления ЦМВИ на фоне ВИЧ-инфекции описаны разделе данных клинических рекомендаций.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Продолжительность инкубационного периода составляет 2-12 нед.

Приобретенная ЦМВИ в случае первичного инфицирования взрослых иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно в субклинической форме или в виде нерезко выраженного мононуклеозоподобного синдрома. Острая ЦМВИ имеет яркую клиническую симптоматику только у 5% впервые инфицированных взрослых. Характерны высокая лихорадка неправильного типа длительностью более 2 недель, слабость, выраженная утомляемость, потеря аппетита, лимфаденопатия. Возможны головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленомегалия, характерно повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Ангину и увеличение заднешейных и затылочных лимфатических узлов наблюдают редко. Описано развитие гепатита, холангита, эзофагита и пневмонии как проявлений первичного заражения вирусом. Ряд заболевших отмечают выраженную сухость во рту, нарушение выработки слюны из-за развития сиалоаденита. Прогноз благоприятный.

Острая ЦМВИ у беременных протекает с умеренно выраженным фарингитом, субфебрилитетом, наличием слабости, артралгий или миалгий, повышением активности печеночных ферментов, лимфоцитозом. У трети пациенток инфекция протекает бессимптомно. В редких случаях острая ЦМВИ приводит к развитию интерстициальной пневмонии, сопровождающейся неправильного типа лихорадкой, сильным сухим кашлем, астенией. Необходимо обращать внимание на любые признаки острой инфекционной патологии у беременных, при наличии которых следует провести внеплановые лабораторные исследования для исключения первичной ЦМВИ.

При отсутствии иммунодефицита острая ЦМВИ переходит в латентную ЦМВИ, при которой клинические проявления отсутствуют. В случае иммуносупрессии может произойти возобновление репликации ЦМВ с развитием манифестации заболевания в виде активной ЦМВИ. Повторное попадание вируса в организм человека на фоне иммунодефицитного состояния также может быть причиной манифестной ЦМВ-инфекции. При реинфекции манифестация ЦМВИ происходит чаще и протекает более тяжело, чем при реактивации вируса.

Заражение вирусом при гемотрансфузии или трансплантации органа серонегативному реципиенту может привести к развитию острого заболевания, возникающего через 2-8 нед после переливания инфицированной крови или через 8 -12 нед после пересадки зараженного органа и характеризующегося высокой лихорадкой, выраженной астенией, болями в горле, лимфаденопатией, миалгией и артралгией. В крови выявляют нейтропению и тромбоцитопению. Возможны пневмония, плеврит, гепатит, нефрит, миокардит, артрит. Заражение ЦМВ серонегативного реципиента органа в 70-80% случаев вызывает развитие манифестной ЦМВИ, которая при отсутствии лечения может закончиться летальным исходом.

Для ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц характерно развитие «ЦМВ-ассоциированного синдрома», который проявляется постепенным, в течение нескольких недель, развитием заболевания, появлением симптомов-предвестников в виде быстрой утомляемости, слабости, потери аппетита, значительного снижения веса, длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, реже - потливости по ночам, артралгии, миалгии. Через 1-3 мес при сохранении выраженной иммуносупрессии развивается тяжелая органная патология с тенденцией к генерализации процесса. Частота поражения легких у ВИЧ-инфицированных больных ЦМВИ составляет 70%, сетчатки с развитием ЦМВ-ретинита - 45%, надпочечников - 60%, ЖКТ - 39%, пищевода - 13%, печени - 13%, головного мозга - 16%, спинного мозга - 8%, корешков спинных нервов - 20%. Летальность стационарных больных ВИЧ-инфекцией, страдающих ЦМВИ, составляет 25-27%.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания/состояния:

Ввиду малоспецифичной клинической картины и отсутствии патогномоничных симптомов, клинический диагноз ЦМВИ требует обязательного лабораторного подтверждения.

Диагноз приобретенной ЦМВИ устанавливается на основании определения антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование, а также определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование, определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование, определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование. В зависимости от анамнестических данных и клинической симптоматики определяется форма заболевания.

Диагноз острой ЦМВИ субклинической формы (ранее бессимптомная форма) устанавливается в случае определения антител класса М (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови при отсутствии IgG, с последующим снижением уровня IgM и нарастанием уровня IgG и при отсутствии клинической симптоматики. Если в анамнезе присутствует лихорадка, умеренный катаральный синдром и лимфаденопатия на момент осмотра или в течение трех месяцев от определения лабораторных маркеров, то диагностируется мононуклеозоподобный синдром острой ЦМВИ. Манифестная форма ЦМВИ или ЦМВ-болезнь диагностируется при яркой клинической картине заболевания, характеризующейся фебрильной лихорадкой, интоксикационным синдромом, лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом и другой органной патологией.

Для острой ЦМВИ, развившейся при первичном инфицировании, характерно присутствие ДНК ЦМВ в крови (при определении ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование). При субклинической форме ЦМВИ отрицательный результат исследования на ДНК ЦМВ в крови (при определении ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование) не исключает диагноз и требует дополнительного определения ДНК вируса в моче и в слизи цервикального канала (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование, определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование) у беременных.

Латентная ЦМВИ диагностируется при определении в крови антител класса IgG к ЦМВ при отсутствии IgM и какой-либо клинической симптоматики (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови). ДНК цитомегаловируса не определяется в крови и других биологических жидкостях (при определении ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование).

Активная ЦМВИ в следствие реинфекции или реактивации вируса диагностируется при обнаружении ДНК ЦМВИ в крови (при определении ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование) и других биологических жидкостях (в зависимости от формы заболевания) и IgG к ЦМВ в крови при отрицательном IgM (определения антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови). В отсутствии клинической симптоматики диагностируется субклиническая форма (ранее бессимптомная). Определение ДНК ЦМВ (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование) в различных биологических субстратах при

ассоциированной с ним органной патологии (эзофагит, нефрит, миокардит, энцефаломиелит, ЦМВ-ретинит и др.) рассматривается как ЦМВ-ассоциированный синдром, более характерный для иммуно-супрессированных лиц. При развитии клинической картины острого инфекционного заболевания диагностируется манифестная форма – ЦМВ-болезнь.

Скрининговое обследование на ЦМВ (определение антител классов М и G (IgM и IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) показано следующим группам населения [8, 9, 20, 21, 22, 23, 26, 120, 130, 133, 134, 155, 156]:

- женщины с отягощенным акушерским анамнезом (перинатальные потери, рождение ребенка с врожденными пороками развития), планирующие беременность;
- беременные женщины при многоплодной беременности, в случае повторных беременностей, постоянного контакта с детьми до 3 лет;
- беременные женщины, имеющие ультразвуковые признаки внутриутробной инфекции, лимфаденопатии, лихорадку, гепатит и гепатоспленомегалию неясного генеза;
- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ЦМВ и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови);
- Наличие полового контакта с серопозитивным партнером;
- Пациенты с гепатитами, панкреатитами, менингоэнцефалитом, пневмонией, поражением глаз (увеит, кератит, ретинит, ретинальный некроз), поражением желудочно-кишечного тракта, при неустановленной этиологии;
- Пациенты с иммунодефицитом (пациенты с ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.).
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).

2.1 Жалобы и анамнез

- Для диагностики первичного инфицирования ЦМВ или реинфекции при сборе эпидемиологического анамнеза **рекомендовано** уточнить связь с возможным источником инфекции [1, 2, 44, 59, 60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Для выявления источника инфекции **рекомендовано** обратить внимание на наличие в окружении пациента ребенка дошкольного возраста, посещающего детские учреждения [1, 2, 44, 59, 60, 61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- Для выявления источника инфекции **рекомендовано** обратить внимание на близкий бытовой контакт с больным типичными и атипичными формами инфекционного мононуклеоза или вирусовыделителем, а также больным, имеющим лихорадку с неуточненным диагнозом или ОРВИ, фарингит [1, 2, 45, 49, 54].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- Для выявления источника инфекции **рекомендовано** обратить внимание на половые контакты с серопозитивным партнером без использования барьерных контрацептивов [44, 52, 53, 127].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- Для выявления источника инфекции **рекомендовано** обратить внимание на проведение гемотрансфузии в течение последних 6 месяцев [44, 55, 56, 116, 130].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- При постановке диагноза **рекомендовано** обратить внимание на длительную волнообразную лихорадку неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5ºС или длительный субфебрилитет, астению, боли в горле, выраженную слабость, быструю утомляемость, сонливость, потерю аппетита, существенное снижение веса, реже – потливость по ночам, артралгии, миалгии, характерные для манифестных форм ЦМВБ [1, 2, 4, 8, 9, 13, 62, 113].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

Ввиду разнообразия клинических форм и частого субклинического (бессимптомного) течения ЦМВИ у взрослых, физикальное исследование имеет небольшое диагностическое значение и помогает распознать только манифестные формы ЦМВИ.

На этапах постановки диагноза:

- **Рекомендуется** начать с общего осмотра кожных покровов и видимых слизистых оболочек ЛОР-органов (гортань, слизистая носа) (визуальный осмотр терапевтический) [1, 4, 17, 19, 20, 23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *с использованием шпателя (зонда) определяют состояние надгортанника, оценивают текстуру и плотность поверхности, обращают внимание на наличие пятен и характер дефектов слизистой полости рта. При осмотре обращают внимание на локализацию, величину, глубину патологических изменений (везикулы, афты), болезненность или отсутствие чувствительности при исследовании. Обращают внимание на признаки фарингита, сиалоаденита.*

- **Рекомендуется** проведение осмотра и пальпации лимфатических узлов с определением их болезненности и размеров для выявления признаков воспаления [1, 4, 9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *исследование лимфатических узлов проводится бимануально и билатерально, сравнивая правую и левую области исследования. Осмотр лимфатических узлов позволяет предположить наличие воспалительного, инфекционного и онкологического процессов. Увеличение лимфатических узлов наиболее характерно для мононуклеозоподобного синдрома.*

- **Рекомендовано** проведение перкуссии и пальпации с определением размеров и консистенции печени и селезенки (перкуссия при заболеваниях печени и желчевыводящих путей; пальпация при заболеваниях печени и желчевыводящих путей) для установления возможного вовлечения органов в воспалительный процесс [8, 9, 26].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *Определение размеров и консистенции края печени и селезенки позволяет выявить патологию со стороны этих органов и начать обследование для дифференциальной диагностики и выяснения этиологии процесса. Гепатит - одно из клинических проявлений ЦМВИ у реципиентов после пересадки печени и инфицированных ЦМВ во время гемотрансфузий. Клинической особенностью ЦМВ-гепатита является частое сочетание с патологией желчевыводящих путей. Холангиопатии ЦМВ-этиологии включают в себя склерозирующий холангит, папиллярный стеноз, стриктуру общего желчного потока и некалькулезный холецистит. ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением с умеренными гепатомегалией и цитолизом, но при развитии склерозирующего холангита добавляются боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТ. Может развиться надпеченочная желтуха. Патология поджелудочной железы у больных генерализованной ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стертой*

клинической картиной и проявляется повышением активности панкреатических ферментов в крови и в моче.

- **Рекомендовано** провести перкуссию и аускультацию легких (Перкуссия при заболеваниях легких и бронхов А01.09.004; Аускультация при заболеваниях легких и бронхов А01.09.005) для выявления патологии дыхательной системы [8, 9, 26, 121].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *Для поражения легких при активной ЦМВИ характерны: постепенно усиливающийся сухой или малопродуктивный кашель, умеренная одышка, нарастание симптомов интоксикации, перкуторная и аускультативная картина пневмонии.*

- **Рекомендовано** определить наличие очаговой неврологической симптоматики и менингеального синдрома у пациентов с иммунодефицитом группы ВИЧ-пациентов для выявления возможной патологии центральной и/или периферической нервной системы [1, 2, 5, 8, 24, 158].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий: *Для ЦМВ-энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характерны повышение температуры тела, скудная неврологическая симптоматика (непостоянные головные боли, головокружение, горизонтальный нистагм, у части пациентов в поздние сроки болезни - парез глазодвигательного нерва и лицевого нерва), развитие в большинстве случаев выраженных изменений психического статуса в виде личностных изменений, грубых нарушений памяти, снижения интеллектуальной деятельности, резкого ослабления психической и двигательной активности, нарушения ориентировки в месте и времени, анозогнозии, снижения контроля за функцией тазовых органов.*

  ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у больных ВИЧ-инфекцией. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и является поздним проявлением ЦМВИ. В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с уровнем поражения спинного мозга, развиваются тетрапарез или нижний парапарез, появляются пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности, характерны расстройства функции тазовых органов.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 На этапе постановки диагноза:

- При манифестных формах ЦМВИ всем пациентам **рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов

(лейкоцитарная формула) и исследованием уровня тромбоцитов в крови для своевременного выявления осложнений и неотложных состояний и в комплексной оценке степени тяжести заболевания [1, 2, 5, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *для общего (клинического) анализа крови характерны лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров (лимфоцитов с широкой базофильной цитоплазмой), возможна тромбоцитопения. При иммуносупрессии частыми проявлениями ЦМВ-болезни являются тромбоцитопения со снижением способности клеток к агрегации и экзоцитозу, а также умеренные анемия, лейкопения, лимфопения и моноцитоз. Снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов у больных ВИЧ-инфекцией коррелирует с увеличением концентрации ДНК ЦМВ в крови.*

- **Рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с подозрением на манифестную форму ЦМВИ во время первичного обследования для выявления признаков нарушения функции почек [1, 2, 5, 9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *для общего (клинического) анализа мочи характерны изменения воспалительного характера в случае развития ЦМВ-ассоциированного нефрита: микропротеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия*.

- **Рекомендовано** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического, включая такие показатели как исследование уровня общего билирубина, уровня свободного и связанного билирубина, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня мочевины, креатинина, альфа-амилазы в крови всем пациентам с подозрением на манифестную форму ЦМВИ для оценки нарушения пигментного обмена, цитолиза, холестаза, почечной недостаточности, нарушения функции поджелудочной железы [1, 2, 6, 9, 63, 64, 65, 66, 113, 130].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При биохимическом исследовании крови (анализе крови биохимическом общетерапевтическом), в случае развития гепатита, наблюдается повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, возможно нарушение обмена билирубина. Цитомегаловирусный интерстициальный нефрит, как правило, протекает без клинических проявлений. В*

редких случаях, может развиваться нефротический синдром с почечной недостаточностью и повышением уровня креатинина и мочевины. Поражение поджелудочной железы проявляется возрастанием уровня альфа-амилазы крови. В случае присоединения холангита отмечается повышение уровня свободного и связанного билирубина, повышение уровня ЩФ, ГГТП, при нерезком возрастании АЛТ и АСТ.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на манифестную форму ЦМВИ для оценки состояния свертывающей системы крови определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме или коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное, исследование времени кровотечения, тромбинового времени в крови, и определение международного нормализованного отношения (МНО) для оказания своевременной помощи [159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) проводится при протромбиновом индексе менее 70%.*

- Рекомендовано пациентам с подозрением на манифестную форму ЦМВИ и признаками поражения центральной нервной системы проведение клинического исследования спиномозговой жидкости (Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)) для выявления признаков воспаления и его характера [1, 2, 5, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Для ЦМВ-энцефалита и ЦМВ-обусловленной полирадикулопатии характерно умеренно повышенное содержание белка при отсутствии плеоцитоза или 2-3-значном лимфоцитарном плеоцитозе, нормальное содержание глюкозы.*

- **Рекомендовано** выявление серологических маркеров ЦМВ – определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, а также определение индекса авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови при помощи иммуноферментного анализа (ИФА), твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного метода или иммуноблота (ИБ) [18, 64, 67].

Уровень убедительности рекомендаций для определения антител класса M (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови В (уровень достоверности доказательств – 2)

Уровень убедительности рекомендаций для определения антител класса G (IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, а также определения индекса авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Основными лабораторными маркерами, подтверждающими острую ЦМВ-инфекцию (первичное заражение вирусом) являются IgM антитела в сочетании с сероконверсией IgG и/или низкоавидные IgG антитела. При первичном заражении вирусом на 5 – 7 день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, через 10 – 14 дней – низкоавидные анти-IgG, затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными. Анти-IgM в большинстве случаев исчезают через 1 – 2 месяца, низкоавидные анти-IgG – через 1 – 3 месяца, высокоавидные антитела класса IgG циркулируют в крови носителя пожизненно. При использовании различных тест-систем для выявления анти-ЦМВ IgM антител специфичность и чувствительность тестов методом ИФА составляют от 30% до 88%, соответственно. С учетом этого, выявление в крови анти-ЦМВ IgM (при определении антител класса М (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) недостаточно для установления диагноза острой ЦМВИ, необходимо повторное исследование крови через 2 недели для установления факта появления IgG (сероконверсии) при их отсутствии, а при наличии анти-ЦМВ IgG антител – необходимо определение их авидности. При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG антитела. При активной ЦМВ-инфекции вследствие реактивации или реинфекции вируса возможно выявление IgM (определение антител класса М (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) (но в меньшем титре и на протяжении более короткого временного периода по сравнению с острой ЦМВ-инфекцией) и высокоавидных IgG антител. Титр или количество IgG антител не отражает степени репликативной активности ЦМВ и не может служить основанием для постановки диагноза активной ЦМВ-инфекции и назначения специфической противовирусной терапии. Твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный метод обладает существенно более высокими аналитическими чувствительностью и специфичностью по сравнению со стандартным методом ИФА, что снижает вероятность ложноположительных результатов и делает его методом выбора по определению серологических маркеров. Иммуноблот, позволяющий детектировать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является золотым стандартом для выявления антител класса IgM (определение антител класса М (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) (аналитические чувствительность и*

специфичность 100%). Присутствие антител к антигену pp65 (ранний белок), pp72 (предранний белок) расценивается как маркер активной репликации вируса. По мере развития инфекционного процесса появляются антитела к белку pp28.

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование и определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной крови), количественное исследование всем пациентам с подозрением на острую и активную ЦМВИ [64, 65, 67, 68, 69, 70, 80, 81, 82, 83, 113].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

  Комментарии: *Обнаружение ДНК ЦМВ в крови (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование) имеет наиболее важное диагностическое значение, свидетельствующее о высоко активной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии. При первичном инфицировании в стадии «серологического окна» до начала синтеза антител выявление ДНК ЦМВ в крови является единственным маркером активной репликации вируса. При положительном результате качественного исследования, рекомендуется проведение количественного исследования ПЦР (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование). Результаты количественной ПЦР предназначены для определения степени репликативной активности ЦМВ и обоснования наличия манифестной инфекции. Диагностическое значение имеет вирусная нагрузка 10^5 и выше в лейкоцитах и 10^4 в плазме крови.*

  У беременных наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови является достоверным признаком активной репликации ЦМВ и служит важным маркером высокого риска антенатального заражения вирусом плода.

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР иммунокомпрометированным пациентам с клиникой острого поражения дыхательной системы [64, 65, 67, 68, 121].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

  Комментарии*: Поражение органов дыхания более характерно для детей с врожденной ЦМВИ, инфицированных во время родов или в раннем постнатальном периоде. У взрослых, перенесших трансплантацию органа или гемотрансфузию от серопозитивного донора, в период до 12 недель возможно развитие острой инфекции ЦМВИ с клиникой пневмонии.*

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование пациентам с признаками сиалоаденита при подозрении на острую ЦМВИ [1, 2, 5, 9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Клиническое и прогностическое значение определения ДНК в различных биологических жидкостях не одинаково. Присутствие возбудителя в слюне является лишь маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Важно сопоставление результатов исследования с клиническими проявлениями заболевания.*

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование, при положительном результате - определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, количественное исследование всем пациентам с манифестной формой ЦМВИ и клинико-лабораторными признаками поражения почек, а также беременным с признаками острой или активной ЦМВИ [1, 2, 5, 9, 107].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Наличие ДНК ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного (до нескольких лет после заражения) обнаружения вируса в моче не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВ-инфекции, и требует дополнительных исследований. Прогностическая ценность изолированного обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВ-инфекции составляет не более 20 – 30% и должна рассматриваться в совокупности с результатами других исследований.*

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование всем пациентам с манифестной формой ЦМВИ и клинико-лабораторными признаками поражения центральной нервной системы [1, 2, 5, 9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Обнаружение ДНК ЦМВ (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное*

исследование) в ликворе подтверждает этиологическую роль вируса в развившейся патологии нервной системы.

- **Рекомендовано** при наличии показаний в группах риска у женщины с отягощенным акушерским анамнезом и беременным с признаками острой или активной ЦМВИ определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование, при положительном результате – проведение количественного исследования (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование) [1, 2, 5, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 80, 81, 82, 83, 84, 113, 121, 130, 140].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин - причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных женщин составляет от 2-8% до 18-20%. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения ЦМВ в вагинальном содержимом возрастает, у ВИЧ-инфицированных беременных ДНК ЦМВ в соскобах из цервикального канала была выявлена в 33,3% случаев.*

- **Рекомендовано**, в качестве дополнительного метода, определение антигенов ЦМВ в биологическом материале с использованием реакции иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноцитохимического метода, mRNA NASBA для подтверждения этиологической принадлежности [64, 65, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 80, 82, 113].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –2)

  Комментарий: *Для обнаружения предраннего и раннего белков вируса с молекулярной массой pp72 и pp65 в слюне и моче используют метод РИФ. По количеству светящихся клеток делают вывод об интенсивности выделения вируса. Время выполнения исследования 24 – 36 часов. В диагностике активной ЦМВ-инфекции используют определение в лейкоцитах крови вирусного антигена pp65 иммуноцитохимическим методом. Появление в крови вирусного белка pp65 опережает развитие клинических симптомов ЦМВ-инфекции, количественный уровень антигенемии коррелирует с развитием клинических симптомов и вероятностью ЦМВИ. Современная методика детекции активной ЦМВ-инфекции путем определения ЦМВ-антигена pp67 методом mRNA NASBA показывает большую специфичность по сравнению с pp65-антигенемией и позволяет определять антиген ЦМВ в замороженных или лизированных образцах крови. Методы выявления антигенов уступают по чувствительности молекулярным методам, основанным на ПЦР, дающим возможность прямого качественного и*

количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологическом материале в кратчайшие сроки.

- **Рекомендовано** проведение цитологического исследования отделяемого полости рта, микропрепарата тканей полости рта, при манифестных формах ЦМВИ с признаками сиалоаденита и биопсийных материалов пораженных органов (цитологическое исследование микропрепарата тканей нижних дыхательных путей, тканей легкого, трахеи и бронхов, тканей печени, органов желудочно-кишечного тракта, почек) при манифестных формах ЦМВИ с признаками органных поражений с целью выявления цитомегалоклеток при окраске гематоксилином и эозином [1, 2, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Метод не является строго специфическим и требует подтверждения методом ПЦР (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование).*

2.3.2 На этапе патогенетической и симптоматической терапии

При манифестных формах ЦМВИ всем пациентам, при наличии отклонений от лабораторной нормы во время первичного обследования, проводится динамический контроль измененных показателей.

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование и определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной крови), количественное исследование пациентам с манифестными формами, получающими этиотропную терапию, для динамического контроля ее эффективности [5, 64, 69, 70, 83, 84].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

  Комментарии: *Целью терапии является нормализация клинической картины и достижение авиремии крови.*

- **Рекомендовано** у беременных пациенток при острой ЦМВИ с сиалоаденитом определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, для динамического контроля эффективности этиотропной терапии [66].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Целью терапии является нормализация клинической картины и достижение элиминации вируса.*

- **Рекомендовано** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование, пациентам с манифестной формой ЦМВИ и клинико-лабораторными признаками поражения почек, получающим этиотропную терапию, для динамического контроля ее эффективности, а также беременным с признаками острой или активной ЦМВИ на 32-34 неделях для прогноза вероятности инфицирования новорожденного [1, 2, 5, 9, 63, 64, 65, 66, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Наличие ДНК ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного (до нескольких лет после заражения) обнаружения вируса в моче (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование) не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВ-инфекции, и требует дополнительных исследований. Прогностическая ценность изолированного обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВ-инфекции составляет 20 – 30% и должна рассматриваться в совокупности с результатами других исследований.*

2.3.3 На этапе диспансерного наблюдения:

В случаях выявления первичного инфицирования, реинфекции или реактивации ЦМВИ во время беременности, диспансерное наблюдение беременной проводится совместно врачами-инфекционистами и врачами-акушерами-гинекологами до родоразрешения.

- **Рекомендовано** беременным с признаками острой или активной ЦМВИ определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование, при положительном результате – проведение количественного исследования (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование) на 23-24 неделе и, в случае положительного результата, на 32-34 неделях беременности для прогноза вероятности инфицирования новорожденного [1, 2, 5, 9, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 80, 81, 82, 83, 84, 113, 121, 130, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Риск интранатального инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет 50-57%. Наличие ДНК ЦМВ в цервикальном канале у женщин при сроке беременности 32-34 нед имеет значение как фактор риска*

интранатального заражения ребенка и является показателем для его обследования на 4-6-й неделе жизни.

- **Рекомендовано** пациентам с ВИЧ-инфекцией, имеющим количество CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл проходить прием (осмотр, консультацию) врача-офтальмолога первичный и повторный для исключения ЦМВ-ретинита [1, 2, 5, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Одним из основных профилактических мероприятий у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл остается выполнение офтальмоскопии каждые 3 месяца. При хорошем восстановлении иммунитета интервал между офтальмологическими обследованиями может быть увеличен.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного), при манифестных формах ЦМВИ и проводится при наличии клинических (гепатомегалия) и лабораторных признаков поражения печени (повышении АЛТ, АСТ), поджелудочной железы (повышении уровня альфа-амилазы в крови), что помогает выявить патологию и уточнить ее природу [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: УЗИ органов брюшной полости (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства проводится для диагностики увеличения и изменения структуры печени, увеличения селезенки, увеличения диаметра сосудов, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении тактики лечения [25]. Поражение печени при ЦМВБ носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и исход в цирроз печени.

- **Рекомендовано** выполнение ультразвукового исследования почек реципиентам почечного трансплантата при манифестных формах ЦМВИ при наличии лабораторных признаков нарушения функции почек (повышении уровня креатинина и мочевины, патологии в общем (клиническом) анализе мочи), что помогает выявить патологию и уточнить ее природу [164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендовано** выполнение рентгенографии легких (рентгенография легких цифровая) при наличии признаков поражения органов дыхательной системы при манифестных формах ЦМВИ [9, 32, 33, 81, 113, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *Рентгенологические признаки могут отсутствовать или ограничиваться незначительным усилением легочного рисунка, снижением прозрачности легочных полей, характерны выраженная сетчатость, ячеистость легочного рисунка, наличие на фоне деформированного легочного рисунка двусторонних мелкоочаговых инфильтративных теней, преимущественно в средних и нижних отделах легких.*

- **Рекомендовано** проведение спиральной компьютерной томографии легких (при наличии симптоматики поражения легких) при манифестных формах ЦМВИ у пациентов с иммуносупрессией [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *спиральная КТ легких у больных ЦМВ-пневмонией выявляет изменения легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение легочной ткани, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений. При несвоевременной диагностике возможно развитие ДН, РДС, наступление летального исхода. Степень поражения легких у больных ЦМВИ может варьировать от минимально выраженного интерстициального пневмонита до распространенного фиброзирующего бронхиолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза легких.*

- **Рекомендовано** выполнение трахеобронхоскопии, получение бронхо-альвеолярного лаважа при наличии признаков поражения органов дыхательной системы для определения этиологической принадлежности заболевания при манифестных формах ЦМВИ у пациентов с иммуносупрессией [21, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагностическая фибробронхоскопия (трахеобронхоскопия) с анализом клеточного состава бронхоальвеолярной жидкости и исследованием на наличие ДНК ЦМВ (определения антител классов М и G (IgM и IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) легочной патологии выполняется у пациентов с поражением легких.*

- **Рекомендовано** проведение компьютерной томографии головного мозга (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (при наличии общемозговой или очаговой неврологической симптоматики) при манифестных формах ЦМВИ у пациентов с иммуносупрессией [2, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В остром периоде, когда имеются симптомы интоксикации, лихорадка, выполнение КТ головного мозга или МРТ головного мозга позволяет провести*

дифференциальную диагностику с менингоэнцефалитом, опухолями мозга, сосудистыми изменениями и т.д. Определяют сливающиеся мелкие очаги в перивентрикулярной области, стволе головного мозга, расширение боковых желудочков.

- **Рекомендовано** проведение регистрации электрокардиограммы и электрокардиографических исследований при наличии признаков поражения сердечно-сосудистой системы [5, 160, 161]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *ЦМВ может быть причиной «идиопатических» миокардитов и миоперикардитов у пациентов без иммуносупрессии. При иммунодефицитных состояниях у больных манифестной ЦМВИ нередко наблюдают развитие дилатационной кардиопатии.*

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на манифестную форму ЦМВИ и признаками поражения центральной нервной системы проведение спинномозговой пункции (спинномозговая пункция, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости) для оценки характера и выраженности воспалительного процесса и проведения дифференциальной диагностики [1, 2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: *Поражение центральной нервной системы характерно для пациентов с ВИЧ-инфекцией.*

- **Рекомендовано** выполнение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии при наличии признаков поражения органов желудочно-кишечного тракта при манифестных формах ЦМВИ у пациентов с иммуносупрессией [21, 29, 30, 31].

Для эзофагогастродуоденоскопии уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Для колоноскопии уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Эндоскопический осмотр (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) при не тяжелом общем состоянии пациента, рекомендуется проводить амбулаторно с использованием местной аппликационной анестезии.*

ЦМВ - основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Патологический процесс локализуется в пищеводе, толстой кишке, реже - в терминальном отделе тонкой кишки и желудке, описаны случаи поражения глотки, слизистой ротовой полости, языка. Типичными признаками ЦМВ-

эзофагита служат лихорадка, затруднение при глотании, загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв и/или эрозий в дистальном отделе пищевода. Поражение желудка ЦМВ-этиологии характеризуется сочетанием симптомов интоксикации и наличием острых или подострых язв в центре полиповидных образований в различных отделах желудка. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита характеризуется значительным снижением массы тела, лихорадкой, диареей, постоянными болями в животе, болезненностью толстой кишки при пальпации. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки толстой кишки.

2.5 Иные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза:

- **Рекомендуется** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование и морфологическое (гистологическое) исследование тканей почки (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почек) у пациентов с эзофагитом, колитом, поражением легких, поражением почек [1, 2, 5, 9, 21, 85, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При гистологическом исследовании биопсийных материалов (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почек) выявляют характерные воспалительные изменения в органах и наличие специфических цитомегалоклеток (окраска гематоксилином и эозином). Обнаружение цитомегалоклеток - гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриядерными вирусными включениями - при гистологическом исследовании биопсийных и аутопсийных материалов является безусловным подтверждением цитомегаловирусной природы органной патологии. Чувствительность стандартного гистологического метода диагностики ЦМВ-инфекции не превышает 50%. Для повышения чувствительности и специфичности метода дополнительно исследуют гистологические препараты на наличие в тканях вирусного антигена или ДНК ЦМВ методом ПЦР (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование*)

- При наличии признаков нарушения зрения, неврологической симптоматики, изменений при инструментальных методах исследования **рекомендуются** консультации смежных

специалистов – офтальмолога (прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный), невролога (прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный), акушера-гинеколога (прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога беременной первичный, повторный или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога). [1, 2, 5, 65]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** выполнение спинномозговой пункции при наличии общемозговой или очаговой неврологической симптоматики, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) [1, 2, 3, 5, 21, 67, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагностическая спинномозговая (люмбальная) пункция выполняется при наличии менингеальных или очаговых симптомов, подозрении на поражение головного мозга (спинномозговая пункция, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости), исследованием ликвора на наличие ДНК ЦМВ (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование).*

- **Рекомендуется** выполнение пункции плевральной полости под контролем ультразвукового исследования при наличии признаков экссудативного плеврита [1, 2, 5, 9, 63, 64, 65, 66, 113]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.6 Дифференциальная диагностика

При мононуклеозоподобном заболевании у взрослых постановка диагноза острой ЦМВИ требует исключения инфекций, вызываемых другими герпесвирусами (вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусами герпеса 6 и 7 типов), острой ВИЧ-инфекции, а также стрептококкового тонзиллита и дебюта онкогематологического заболевания [1, 2, 5, 9].

В случае наличия патологии органов дыхания дифференциальный диагноз ЦМВ-пневмонии проводят с бактериальным бронхитом, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией (РС-инфекция), коклюшом, трахеобронхитом, вызванным микоплазменной или хламидийной пневмонией.

У взрослых, имеющих иммуносупрессию, манифестную ЦМВИ следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, грибковыми и герпетическими инфекциями, бактериальным сепсисом.

При развитии у пациента выраженных нейрокогнитивных расстройств диагноз следует дифференцировать между ЦМВ-энцефаловентрикулитом, ВИЧ-энцефалитом, многоочаговой лейкоэнцефалопатией, нейросифилисом.

Полинейропатия и полирадикулопатия ЦМВ-этиологии требует дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной герпесвирусами 2 и 6 типов, синдромом Гийена-Барре, токсической полинейропатией, связанной с приемом лекарственных средств, алкоголя, наркотических психотропных веществ.

При наличии ретинита, хориоретинита проводят дифференциальный диагноз между ЦМВИ, токсоплазмозом, вирусными заболеваниями, вызываемыми вирусом простого герпеса (ВПГ), и вирусом Varicella Zoster (VZV).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [1, 2, 4, 9, 62, 63, 65, 66, 70, 113, 130]:

- период болезни;
- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи;
- период беременности и лактации.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия

Цели лечения:

- подавление репликации вируса;
- снижение тяжести и продолжительности болезни;
- предотвращение развития осложнений.

- **Рекомендовано** пациентам с ослабленной иммунной системой/с иммунодефицитом (в т.ч. при СПИД, иммунодефиците, связанном с трансплантацией органов или

химиотерапией) при первичном эпизоде болезни или рецидиве назначение противовирусного лечения для минимизации осложнений и сокращения сроков заболевания/рецидива, а также рецидивов в дальнейшем [1, 2, 4, 5, 9, 62, 63, 65, 66, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Противовирусная терапия с использованием ганцикловира** для подавления репликации вируса **рекомендуется** в качестве метода выбора для лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) пациентов с иммунодефицитом, с манифестными формами (ЦМВ-болезнь) при первичном эпизоде заболевания или рецидиве ЦМВИ [1, 2, 4, 5, 9, 62, 89, 90, 92, 113].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарии:

  *Ганцикловир** является одним из наиболее эффективных, но при этом и сложных в применении препаратов. Противовирусный эффект обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиртрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК в результате двух механизмов: конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК (последнее прекращает ее элонгацию). Фосфорилированный ганцикловир** сохраняется в цитоплазме в течение нескольких дней. Его назначают при цитомегаловирусной инфекции, осложнённой тяжёлыми органными патологиями у пациентов с иммунодефицитом, а также для профилактики ЦМВ заболеваний у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования).При активной ЦМВ-инфекции ганцикловир** назначают внутривенно из расчета 5 мг/кг, растворив в 100 мл натрия хлорида** или 5% раствора декстрозы**, в течение одного часа 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяют индивидуально, ориентируясь на исчезновение симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование).*

- **Рекомендуется** длительность индукционного курса #ганцикловира** от 2 до 6 недель: при поражении легких или пищеварительного тракта — 4 нед, при патологии ЦНС — 6 нед и более [5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

*Пациентам с ВИЧ-инфекцией и медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования) после прохождения курса лечения манифестной ЦМВИ для профилактики рецидива назначают поддерживающую терапию – #ганцикловир** 5 мг/кг 1 раз в сутки в/в капельно в течение часа ежедневно длительностью не менее одного месяца [5].*

- Противовирусная терапия с использованием валганцикловира** для подавления репликации вируса **рекомендуется** в качестве метода выбора пациентам с ЦМВ-ретинитом у пациентов со СПИДом [5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии:

  *Валганцикловир** – противовирусный препарат прямого действия (пролекарство) – L-валиловый эфир ганцикловира**, после приема внутрь быстро превращающийся в ганцикловир** под действием кишечных и печеночных эстераз.*

  *При ЦМВ-ретините назначают валганцикловир** по 900 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 21 дня; поддерживающая терапия – по 900 мг 1 раз в сутки. Поддерживающее лечение у больных ВИЧ-инфекцией, перенесших ЦМВ-ретинит, проводится на фоне АРВТ до момента повышения количества CD4-лифоцитов более 100 кл/мкл, сохраняющегося не менее 3 мес. При рецидиве заболевания проводится повторный курс индукционной терапии.*

- С целью профилактики развития ЦМВИ у пациентов из группы риска после трансплантации солидных органов в качестве превентивной терапии активной ЦМВИ **рекомендован** валганцикловир** по 900 мг в сутки длительностью до 100-200 дней (в зависимости от типа органа) посттрансплантационного периода для подавления репликации вируса [1, 2, 4, 9, 62, 63].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *Критерии прекращения терапии – отсутствие ДНК ЦМВ в крови (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование).*

- Беременным с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом при наличии клинической симптоматики ЦМВИ с признаками острой или активной ЦМВИ **рекомендовано** введение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного [1, 2, 5, 66, 69, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный оказывает иммуномодулирующее действие, повышает содержание в организме антител против ЦМВ человека. Он сочетает высокую эффективность и почти полное отсутствие токсичности и противопоказаний. При наличии клинической симптоматики ЦМВИ иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный вводят в разовой дозе 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до исчезновения клинических симптомов. Превентивная терапия при острой или активной ЦМВИ во время беременности (наличие ДНК ЦМВ в крови или наличие ДНК ЦМВ в моче в сочетании с анти-ЦМВ IgM) проводится введением #иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного по 1 мл/кг в сутки внутривенно трехкратно с интервалом в 2 недели [5]. Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный вводят внутривенно (перед введением раствор нагревают до комнатной температуры или температуры тела), с начальной скоростью 0,08 мл/кг массы тела/час в течение 10 минут. В случае возникновения нежелательных реакций должна быть снижена скорость введения препарата или инфузия должна быть прекращена. При хорошей переносимости препарата скорость введения можно постепенно увеличить максимум до 0,8 мл/кг массы тела/час и сохранять ее до конца введения. Критерии прекращения терапии – отсутствие ДНК ЦМВ в крови (определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование).*

3.1.2 Патогенетическая и симптоматическая терапия

- **Рекомендовано** проведение дезинтоксикационной, метаболической, антиоксидантной терапии при манифестных формах ЦМВ-болезни при интоксикационном синдроме, клинике органной дисфункции [1, 2, 5, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести пациента. Метаболическая терапия влияет на обмен веществ в организме. Схема назначения адеметионина**, начальная терапия: рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в течение 2 недель, с последующим переходом на таблетированную форму по 800 – 1600 мг/сут в день на протяжении 2-4 недель.*

Основными задачами симптоматических средств является купирование воспалительных и токсических проявлений заболевания, предупреждение развития осложнений.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Реабилитация

Реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции и носить комплексный характер с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия, в зависимости от формы заболевания и вовлеченных органов и систем. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами). Важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Диспансерное наблюдение

- Пациентам с активной и манифестной ЦМВИ на фоне беременности **рекомендовано** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре с проведением комплексного клинико-лабораторного обследования до родоразрешения с обязательным определением ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, определением ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование 1 раз в 3 месяца [1, 2, 5, 113, 130].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).
- Пациентам после пересадки костного мозга, других органов в первый год после трансплантации не реже одного раза в месяц **рекомендуется** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование [1, 2, 5, 113, 130].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).
- Больным ВИЧ-инфекцией, имеющим количество CD4-лимфоцитов <100 кл./мкл, **рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный и определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в

периферической и пуповинной крови, качественное исследование не реже одного раза в 3 мес. [1, 2, 5, 113, 130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

5.2 Профилактика

Специфическая профилактика ЦМВ-инфекции в настоящее время не разработана [1, 2, 4, 9, 13, 16, 113].

- **Рекомендовано** информирование серонегативных по ЦМВ женщин, планирующих беременность или уже беременных, об источниках и путях инфицирования (половые контакты с серопозитивным партнером, физический контакт при ежедневном уходе за ребенком дома или профессиональный контакт с детьми младшего возраста в стационарах, домах ребенка, детских дошкольных учреждениях). [65, 66, 69, 103, 104, 105, 106, 126].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).
- Для снижения риска первичного заражения или реинфекции ЦМВ беременным, не имеющим специфических антител IgG, **рекомендовано** использование барьерных контрацептивов при половых контактах, соблюдение правил личной гигиены после смены пеленок или после прикосновения к игрушкам, испачканным слюной или мочой детей, избегание пользования одной посудой с ребенком, поцелуев в губы детей грудного возраста, которые могут выделять вирус со слюной [65, 66, 69, 103, 104, 105, 106, 126].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).
- **Рекомендован** временный перевод серонегативных беременных на работу, не связанную с опасностью их заражения вирусом [135].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).
- **Рекомендуется** проведение вторичной профилактики ЦМВИ противовирусными препаратами системного действия пациентам с ВИЧ-инфекцией, пациентам с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования) с целью предотвращения возникновения повторного эпизода инфекции после перенесенной[5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Проведение вторичной профилактики противовирусными препаратами системного действия начинается сразу после завершения курса лечения инфекции. Отмена поддерживающей терапии рекомендуется не ранее чем через 6 месяцев, после восстановления иммунитета и достижения уровня CD4 более 200 – 250 клеток/мкл.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Форма помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь взрослым больным с ЦМВИ может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и

состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших ЦМВИ.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Ко-инфекция ЦМВ/ВИЧ

Особую значимость приобретает ЦМВ-инфекция связи с распространением ВИЧ-инфекции среди взрослого населения. Как оппортунистическая инфекция из группы герпетических, она лидирует (в том числе и в России) по частоте и значимости, развиваясь более чем у 40% больных на поздних стадиях ВИЧ. При обследовании ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих наркотические вещества внутривенно при общей ЦМВ-инфицированности в 80% в большинстве случаев выявлены низкоавидные антитела, указывающие на сравнительно недавние сроки инфицирования данным вирусом.

При ослаблении клеточного иммунитета в результате ВИЧ-инфекции цитомегаловирус реактивируется и вызывает клинически выраженную инфекцию. У взрослых с ВИЧ-инфекцией ЦМВ проявляется в виде генерализованной формы с разнообразными поражениями органов и систем. Данное заболевание встречается преимущественно у пациентов, не получавших лечения, чаще всего они узнают о ВИЧ-инфекции на момент установления диагноза ЦМВ-инфекции. В процесс могут быть вовлечены центральная нервная система, лёгкие, печень, почки, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система [1, 2, 3, 5, 20, 21, 22, 23, 24, 51, 59, 73, 74, 83, 93, 113, 130].

Наиболее часто диагностируют ретинит, интерстициальную пневмонию, энтероколиты, воспалительные процессы различных отделов половых органов (чаще у женщин), энцефалиты, гепатит. При полиорганных поражениях заболевание отличает тяжёлое течение, оно может принимать черты сепсиса. Исход часто неблагоприятный.

Ретинит выявляют у 30 – 40% больных СПИДом, у которых содержание лимфоцитов CD4 в крови составляет менее 50 в мкл. Задержки в диагностике и лечении ЦМВ-ретинита всегда угрожают потерей зрения. При нарушениях зрения практически во всех случаях имеются поражения такой степени, которые не могут подвергаться полному обратному развитию даже на фоне адекватной терапии. Таким образом, ЦМВ-ретинит даже сегодня остается опасным заболеванием, независимо от того, что внедрение АРВТ привело к улучшению общего прогноза. Исход ЦМВ-ретинита в 40% случаев – слепота, несмотря на

интенсивное лечение, т.к. терапия ЦМВ-инфекции может остановить прогрессирование процесса, но не вызвать его обратное развитие.

При уровне CD4+ менее 100 клеток/мкл основным дифференциальным диагнозом является хориоретинит, вызванный *Toxoplasma gondii*. При уровне CD4+ более 100 клеток/мкл ЦМВ-ретинит можно практически исключить, при этом более вероятны другие вирусные инфекции, а также нейросифилис.

ЦМВ-энцефалит развивается у ВИЧ-инфицированных при снижении числа лимфоцитов CD4 менее 50 в мкл, проявляется клиникой СПИД-деменции. Энцефалит часто и быстро прогрессирует, сопровождается нарушением функций черепных нервов, нистагмом, головными болями с лихорадкой. Кроме того, возможно развитие вялотекущей энцефалопатии, которая заканчивается слабоумием и полирадикуломиелопатией.

Форма с поражением надпочечников встречается у 60% ВИЧ-инфицированных пациентов с манифестной ЦМВ-инфекцией.

Дифференциальная диагностика ЦМВ-инфекции довольно затруднительна из-за отсутствия или разнообразия клинических проявлений. У больных с иммунодефицитом манифестную цитомегаловирусную инфекцию следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулёзом, токсоплазмозом, микоплазменной пневмонией, бактериальным сепсисом, нейросифилисом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, лимфопролиферативными заболеваниями, грибковыми и герпетическими инфекциями, ВИЧ-энцефалитом. Полинейропатия и полирадикулопатия цитомегаловирусной этиологии требует дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной герпесвирусами, синдромом Гийена-Барре, токсической полинейропатией, связанной с приёмом лекарств, алкоголя и наркотических, психотропных веществ. При наличии ретинита, хориоретинита проводят дифференциальный диагноз между ЦМВ-инфекцией, токсоплазмозом, ВПГ-инфекцией, ВВЗ-инфекцией.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз болезни, вызванной ВИЧ с проявлениями ЦМВ заболевания с другими инфекциями ВИЧ-инфицированных

Перечень критериев диагностики	**Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями ЦМВИ**	**Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями токсоплазмоза**	**Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмоцистной пневмонии**	**Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями туберкулеза**
Инкубационный период	15-90 дней	14-15 дней	10 недель	2-5 дней
Температура	фебрильная	длительный субфебрилитет	субфебрилитет, сменяющийся лихорадкой	постоянная или интермиттирующая лихорадка

Синдром интоксикации	выражен	вариабелен	выражен	выражен
Поражение лимфоузлов	генерализованная лимфаденопатия	генерализованная лимфаденопатия	не характерно	увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых
Поражения других органов и систем	гепатолиенальный синдром	поражение сердечно-сосудистой системы (миокардит)	поражение сердечно-сосудистой системы	перикардит
Поражение ЦНС	деменция, вентрикулоэнцефалит, вялотекущая энцефалопатия, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит)	энцефалит, очаговая симптоматика: гемипарезы, поражение черепно-мозговых нервов, афазия, очаговые эпилептические припадки, поражение сенсорной системы	менингит	менингизм, очаговые неврологические нарушения
Поражения глаз	ретинит, при осмотре глазного дна: периваскулярные желтовато-белые инфильтраты + кровоизлияния в сетчатку	хориоретинит, без геморрагического компонента, на сетчатке множественные очаги белого или кремового цвета на сетчатке	не характерно	не характерно
Поражение ЖКТ	эзофагит, колит, язвенные поражения, склонны к прободению и кровотечению	не характерно	не характерно	энтероколит
Поражение легких	пневмонит, интерстициальные инфильтраты, затенения на рентгенограмме легких	не характерно	одышка в покое и непродуктивный кашель; диффузные билатеральные прикорневые инфильтраты, распространяющиеся от корней легких к периферии	прикорневая лимфоаденопатия, милиарные высыпания, наличие преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота
Поражение почек	белок в моче, увеличение количества эпителиальных клеток	не характерно	не изменены	не характерно

Поражение надпочечников	снижение функциональной активности надпочечников	не характерно	не характерно	не характерно
Уровень CD4, клеток/мкл	менее 50	менее 200 -100	менее 200	Не зависит

7.2 ЦМВ-инфекция у реципиентов солидных органов и костного мозга

В отсутствие профилактики ЦМВ-инфекция может развиваться у 25% пациентов после трансплантации почки, 35% — после трансплантации печени, тонкой кишки и сердца, 50% — после трансплантации поджелудочной железы, 80% — после трансплантации легких. При несвоевременной диагностике и неадекватном лечении ЦМВИ представляет реальную угрозу жизни реципиентам органов.

У пациентов с трансплантированными органами выделяют:

- цитомегаловирусную инфекцию (подтвержденная репликация вируса без клинических симптомов);
- цитомегаловирусную болезнь (подтвержденная репликация ЦМВ в сочетании с соответствующими симптомами), которая подразделяется на:
    - «цитомегаловирусный синдром» (лихорадка, недомогание, лейкопения и/или тромбоцитопения);
    - «тканево-инвазивную болезнь» (тяжелая форма заболевания с вирусным поражением различных органов и тканей).

Существует 3 основных эпидемиологических варианта ЦМВ-инфекции у больных с трансплантированными органами:

- первичная инфекция, развивающаяся у ЦМВ-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивных доноров – D+R- (частота ЦМВИ составляет до 60%);
- реактивация латентного эндогенного вируса, когда донор серонегативен по ЦМВ, а реципиент серопозитивен - D-R+ (частота ЦМВИ – 10-15%);
- суперинфекция, когда и донор, и реципиент серопозитивны, а активный ЦМВ имеет донорское происхождение – D+R+ (у 25-30% больных развивается ЦМВИ).

ЦМВ не только вызывает тяжелые органные поражения (прямое действие вируса) у иммунокомпрометированных больных, но и обладает рядом «непрямых» эффектов – общих и трансплантат-специфических. Следует учитывать, что непрямые эффекты ЦМВ могут реализовываться при длительно сохраняющемся невысоком уровне вирусной нагрузки, который обычно не сопровождается возникновением прямых эффектов.

Возможные непрямые эффекты ЦМВ у реципиентов солидных органов:

1. Трансплантат-специфические эффекты:
   - Острое отторжение трансплантата;
   - Хроническая нефропатия аллотрансплантата и/или потеря ренального трансплантата;
   - Ускоренный возврат вирусного гепатита С после трансплантации печени;
   - Тромбоз печеночной артерии после трансплантации печени;
   - Васкулопатия трансплантата после трансплантации печени;
   - Облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких.

2. Общие непрямые эффекты ЦМВ (повышение риска):
   - Бактериальные инфекции;
   - Грибковые инфекции;
   - Другие вирусные инфекции;
   - Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания;
   - Сердечно-сосудистые осложнения;
   - Посттрансплантационный сахарный диабет;
   - Преждевременное иммунологическое старение;
   - Летальность.

Факторы риска развития ЦМВ-инфекции после трансплантации почки:

1. Особенности претрансплантационного цитомегаловирусного серологического статуса донора и реципиента. Наиболее высок риск развития активной ЦМВИ при сочетании донора, имеющего специфические антитела к ЦМВ (инфицированного вирусом), и реципиента без антител к ЦМВ в сыворотке крови (D+/R–). Однако и варианты D+/R+ (и у донора, и у реципиента есть антитела к ЦМВ), D–/R+ (антитела только у реципиента) не исключают развития ЦМВИ.

2. Любое повышение интенсивности иммуносупрессии, например, очень высокие концентрации в крови циклоспорина** или такролимуса**, применение больших доз иммунодепрессантов (микофенолатов – код по АТХ: L04AA, селективные иммунодепрессанты, других иммунодепрессантов – код по АТХ: L04AX) в качестве индукционной иммуносупрессии или лечения криза отторжения.

3. Тяжелые сопутствующие заболевания.

4. Выраженное снижение количества лейкоцитов периферической крови.

5.Гипогаммаглобулинемия – только для реципиентов сердца и легких, но не для реципиентов почки или печени.

Наиболее высок риск развития ЦМВ-инфекции и ЦМВИ в первые 6 месяцев после трансплантации, однако возможны эпизоды поздней ЦМВ-инфекции – через 6 – 12 месяцев и

даже через несколько лет после операции, особенно после окончания плановой анти-ЦМВ профилактики, на фоне других тяжелых инфекционных осложнений, при лечении отторжения трансплантата.

- **Рекомендуется** перед проведением трансплантации с целью оценки риска заболевания реципиента в посттрансплантационном периоде ЦМВИ определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови у донора и реципиента [162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Если претрансплантационное обследование реципиента дало отрицательный результат, необходимо его повторить во время трансплантации. У взрослых пациентов с сомнительными результатами серологического обследования результат донора должен считаться положительным, а результат потенциального реципиента должен тщательно интерпретироваться для выделения группы больных с наиболее высоким риском ЦМВИ. Интерпретация претрансплантационного серологического обследования может быть сложной у доноров и потенциальных реципиентов с недавними гемотрансфузиями в анамнезе.*

Поскольку у реципиентов органов начало лечения ЦМВ-инфекции в стадии развернутых клинических проявлений недостаточно эффективно, основную роль играет предупреждение заболевания, которое снижает частоту ЦМВИ и нивелирует «непрямые» эффекты вируса. Существуют две стратегии предупреждения ЦМВ-инфекции:

- превентивная (упреждающая) терапия и профилактика, причем существуют значительные различия применения этих стратегий в разных центрах трансплантации;
- комбинированная (гибридная) стратегия – сочетание профилактики с последующей превентивной терапией.

- **Рекомендуется** определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование с целью диагностики ЦМВ-инфекции после трансплантации органов [1, 2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, является предпочтительным методом диагностики ЦМВ-инфекции после трансплантации органов, принятия решения о проведении превентивной терапии и мониторинга ответа на лечение в связи с*

возможностью стандартизировать этот метод исследования. Стратегия превентивной терапии предусматривает регулярный мониторинг (1 раз в неделю) определения ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественного исследования и немедленное назначение лечения при обнаружении большого числа копий ДНК вируса.

- **Рекомендуется** проведение иммуногистохимического выявления возбудителей инфекций с целью диагностики тканево-инвазивной ЦМВИ (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени с применением иммуногистохимических методов) [1, 2, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени с применением иммуногистохимических методов не имеет большого значения в диагностике тканево-инвазивной болезни, но может быть полезным при поражении желудочно-кишечного тракта с отрицательным результатом ПЦР исследования крови.*

Профилактика подразумевает назначение противовирусного препарата прямого действия в течение первых месяцев после трансплантации всем реципиентам группы высокого риска ЦМВ-инфекции. Профилактический прием эффективных в отношении ЦМВ противовирусных препаратов прямого действия не только предотвращает развитие цитомегаловирусного синдрома и ЦМВИ, но и снижает риск развития других герпетических инфекций (в том числе вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса), бактериальных и протозойных инфекций, а также риск смерти от любой причины. Достоинствами противовирусной профилактики является высокая эффективность, влияние на непрямые эффекты ЦМВ и простота применения, недостатком – относительно высокая стоимость.

В различных центрах для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией используют ганцикловир** внутривенно, валганцикловир** - внутрь для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов; значительно реже, у пациентов с подавленной медикаментами иммунной системой, в частности после трансплантации органов, – иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный.

Дозы ганцикловира** и валганцикловира** требуют обязательной коррекции в соответствии с функцией нефронов пациента по клиренсу креатинина по формуле, которая указана в инструкции. Эта коррекция крайне важна, особенности для пациентов с

трансплантированной почкой, поскольку нередко наблюдается отсроченная или не оптимальная функция почечного аллотрансплантата. Реципиенты не почечных трансплантатов также могут иметь сниженную почечную функцию. Применение полных доз противовирусных препаратов прямого действия у таких пациентов может сопровождаться развитием серьезных нежелательных явлений.

Продолжительность медикаментозной профилактики ЦМВ-инфекции является важным аспектом. Трехмесячная профилактика валганцикловиром** ЦМВ-инфекции после трансплантации почки является недостаточной. Оптимальная продолжительность профилактического приема валганцикловира** у больных с пересаженной почкой продолжается до 200-го дня посттрансплантационного периода (повышает бессобытийную выживаемость реципиентов и существенно снижает частоту ЦМВИ и цитомегаловирусной виремии).

Вторичная профилактика ЦМВ-инфекции валганцикловиром** необходима также после трансплантации солидных органов, ганцикловиром** - в случае использования иммунодепрессантов (микофенолатов – код по АТХ: L04AA, селективные иммунодепрессанты, других иммунодепрессантов – код по АТХ: L04AX). Стандартом является пероральный прием валганцикловира** в дозе 900 мг в сутки при функции нефронов по клиренсу креатинина ≥60 мл/мин, у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией может быть использован ганцикловир** внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки.

7.3 ЦМВ-инфекция у беременных

Вертикальная передача ЦМВ приводит к врожденной ЦМВИ, являющейся наиболее частой среди ВУИ, поражая 0,5–2% всех новорожденных. В Соединенных Штатах ЦМВ вызывает врожденные дефекты примерно у 1 из 200 новорожденных. Врожденная ЦМВИ служит основной негенетической причиной врожденной сенсоневральной тугоухости, различных серьезных неврологических нарушений, может приводить к смерти плода или новорожденного [137, 146]. Однако вопрос систематического скрининга беременных женщин и новорожденных на ЦМВ все еще обсуждается во многих странах [133, 134]. В последнее время достигнуты успехи в терапии и профилактике врожденной ЦМВИ, связанные с противовирусным лечением беременных женщин и детей грудного возраста, внедрением программ скрининга беременных и новорожденных на ЦМВ, диагностикой осложнений среди инфицированных детей [137, 139, 141, 153, 154].

Врожденная ЦМВИ развивается как в результате острой первичной инфекции у матери, так и вследствие реактивации материнской инфекции из латентного течения в активное, или в результате повторного заражения матери. В высокосеропозитивных популяциях

значительный риск вертикальной передачи связан именно с реактивацией ЦМВ и/или реинфекцией во время беременности. При этом, из-за большого числа серопозитивных людей, увеличивается и риск первичной ЦМВ-инфекции у серонегативных женщин [151, 152]. У 35% серопозитивных по специфическому IgG женщин, обследовавшихся в каждом триместре в течение беременности, цитомегаловирус хотя бы один раз обнаруживался методом ПЦР в биологических жидкостях (моча, слюна, вагинальные мазки, кровь) (*определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование)*, и у 75 % беременных в какой-то момент – в моче [149, 150]. Риск врожденной инфекции составляет 30-40% при острой первичной инфекции у матери и 1-2% при непервичных инфекциях. Вероятность передачи вируса увеличивается с гестационным возрастом. Однако тяжелые последствия для плода чаще встречаются, когда инфекция возникает до 20 недели беременности. Внутриутробная ЦМВИ может проявляться церебральными или экстрацеребральными аномалиями при ультразвуковом исследовании плода, задержкой роста плода и потерей плода. За последние десять лет риск первичной ЦМВ во время беременности возрос в отдельных странах Европы с 5,4 до 8,2% [151].

Только 5-10% новорожденных с врожденной ЦМВИ имеют характерные симптомы при рождении. Бессимптомные новорожденные, в том числе рожденные от матерей с непервичными инфекциями, также подвержены риску отдаленных последствий, которые чаще развиваются в первые 1-2 года жизни и могут продолжаться до 5-7 лет. В 40-60% случаев у них развивается нейросенсорная тугоухость, когнитивный дефицит, нарушение зрения [147]. Наибольший риск развития неврологических осложнений наблюдается после первичной инфекции в первом триместре. В этой связи, серологическое тестирование (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) женщины до 14 недель беременности имеет решающее значение для выявления первичной инфекции [137].

Диагностический поиск врожденной ЦМВ-инфекции проводят в случаях выявления на пренатальном ультразвуковом исследовании плода отставания развития плода для срока гестации, повышенной эхогенности кишечника, выпотов или любых церебральных аномалий. Чувствительность рутинного ультразвукового исследования плода для прогнозирования симптомов у новорожденных низкая и составляет около 25%, но повторные ультразвуковые исследования плода и магнитно-резонансная томография плода (A05.30.015) заведомо

инфицированных плодов демонстрируют чувствительность более 95% для выявления аномалий головного мозга [137].

Пренатальное выявление врожденной ЦМВ-инфекции помогает предотвратить отдаленные неврологические осложнения. Анализ ПЦР на ДНК ЦМВ в амниотической жидкости (определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в амниотической жидкости методом ПЦР, количественное исследование) является золотым стандартом диагностики внутриутробной ЦМВ-инфекции. Присутствие ДНК ЦМВ в секрете шейки матки матери служит прогностическим признаком возникновения врожденной ЦМВ-инфекции у беременных с положительным IgM ЦМВ. Отрицательный результат амниоцентеза у беременных с ЦМВ-инфекцией гарантирует отсутствие инсульта у плода и отдаленных последствий для ребенка, даже если передача инфекции имела место [140, 145, 154] .

Профилактика материнской ЦМВ-инфекции в настоящее время основывается на гигиенических мерах, санитарно-просветительской работе, информировании родителей о необходимости избегать контакта с биологическими жидкостями инфицированных людей, особенно детей, систематическом проведении гигиены рук. В Европе и США первичное инфицирование в первом триместре в основном наблюдается у молодых рожавших женщин, у которых уже есть ребенок младше 3 лет.

Активно разрабатываются медицинские методы профилактики снижения риска вертикальной передачи, такие как гипериммунные глобулины против цитомегаловируса (иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный - J06BB09) и применение противовирусных препаратов (противовирусные препараты прямого действия - J05A) [128, 137, 138]. В ряде систематических обзоров с метаанализом показано, что пренатальное введение #валацикловира беременным с материнской ЦМВ-инфекцией может снизить риск врожденной ЦМВИ, даже при инфицировании в первом триместре. Беременные, получавшие #валацикловир, имели значительно более низкий риск врожденной ЦМВ-инфекции у плода по сравнению с беременными, не получавшими #валацикловир [141]. #Валацикловир, вводимый с момента постановки диагноза первичной инфекции, снижал частоту вертикальной передачи с 29,8% до 11,1%. В открытом исследовании фазы II пероральный прием #валацикловира (8 г/сут), назначаемый беременным женщинам с легкими симптомами врожденной ЦМВИ плода, увеличивал вероятность рождения бессимптомного новорожденного до 82%, по сравнению с нелеченой исторической когортой - 43 % [137]. Однако, безопасность применения #валацикловира в период беременности продолжает оцениваться, препарат не может быть рекомендован для рутинного назначения.

.

- **Рекомендуется** у беременных для выявления риска врожденной ЦМВИ плода обратить внимание на анамнез (сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб) и уточнить следующие вопросы: отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, антенатальная гибель плода, мертворожденность и др.); отягощенный гинекологический анамнез (цервицит, эктопия шейки матки, хронический эндометрит и т.д.); перенесенные в период беременности мононуклеозоподобные заболевания [163].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при обследовании беременных для выявления активной ЦМВИ и степени риска вертикальной передачи вируса плоду:
  - определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови;
  - при отсутствии IgG, но наличии IgM к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) - повторное определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови через 14 дней;
  - определение индекса авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови при их одновременном обнаружении с анти-ЦМВ IgM в первом исследовании крови (определении антител класса M (IgM) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) или при наличии признаков острой инфекционной патологии;
  - определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной крови), количественное исследование при подозрении на острую или активную ЦМВИ;
  - определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, количественное исследование при подозрении на активную ЦМВИ;

    определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование [1, 2, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Цель терапии у беременных - предупреждение генерализации инфекции и внутриутробного заражения плода.

Диагноз первичного материнского ЦМВ при беременности должен основываться на сероконверсии во время беременности (появление *de novo* вирусоспецифического иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке беременных, которые ранее были серонегативными

при определении антител класса G (IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) или на обнаружении специфических иммуноглобулинов M (IgM) и IgG (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови) в сочетании с низкой авидностью IgG (определение индекса авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения Да/нет
1	Пациентам с манифестными формами ЦМВИ выполнен общий (клинический) анализ крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследованием уровня тромбоцитов в крови	Да/нет
2	При подозрении на манифестную форму ЦМВИ выполнен общий (клинический) анализ мочи	Да/нет
3	При подозрении на манифестную форму ЦМВИ выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина, уровня свободного и связанного билирубина, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня мочевины, креатинина, альфа-амилазы в крови)	Да/нет
4	При подозрении на манифестную форму ЦМВИ определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме или коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза)	Да/нет
5	При подозрении на манифестную форму ЦМВИ выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, а также определение индекса авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови при помощи иммуноферментного анализа (ИФА), твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного метода или иммуноблота (ИБ)	Да/нет
6	Всем пациентам с подозрением на острую и активную ЦМВИ выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической (и пуповинной) крови, качественное исследование	Да/нет
7	Иммунокомпрометированным пациентам с клиникой острого поражения дыхательной системы с подозрением на острую и активную ЦМВИ выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, качественное исследование	Да/нет
8	Всем пациентам с манифестной формой ЦМВИ с клиникой острого поражения центральной нервной системы выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спиномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование	Да/нет
9	Всем пациентам с манифестной формой ЦМВИ и клинико-лабораторными признаками поражения почек, а также беременным с признаками острой или активной ЦМВИ с клиникой острого поражения мочевыделительной системы выполнено определение ДНК цитомегаловируса	Да/нет

	(Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование	
10	Всем пациентам с подозрением на острую и активную ЦМВИ с клиникой острого сиалоаденита: выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование	Да/нет
11	Всем беременным с подозрением на острую и активную ЦМВИ выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование	Да/нет
12	Всем пациентам с манифестными формами ЦМВИ с признаками поражения печени (повышение уровня общего билирубина, АЛТ, АСТ) выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
13	Всем пациентам при манифестных формах ЦМВИ и при наличии признаков поражения органов дыхательной системы выполнена рентгенография легких цифровая	Да/нет
14	Всем пациентам с иммуносупрессией при манифестных формах ЦМВИ и при наличии признаков поражения легких выполнена спиральная компьютерная томография легких	Да/нет
15	Всем пациентам с подозрением на острую и активную ЦМВИ выполнена регистрация электрокардиограммы и электрокардиографические исследования при наличии признаков поражения сердечно-сосудистой системы	Да/нет
16	Проведена противовирусная терапия с использованием ганцикловира** для лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) пациентов с иммунодефицитом	Да/нет
17	Проведена противовирусная терапия с использованием валганцикловира** для лечения ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов со СПИДом	Да/нет

Список литературы

1. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция в кн. «Лекции по инфекционным болезням: в 2 т./Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016: Т.2, 592 с.
2. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция в «Вирусные болезни: учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 540 с.
3. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: Вирусные инфекции человека и животных. М.: Издательство «МИА», 2013: 1200 с.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: Спецлит, 2006: 302 с.
5. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1104с.
6. Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 4: С.55 – 60.
7. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV). Virus 2010; 60(2): P. 209 – 220.
8. Гусева Л.Н., Рогова Л.А., Егорова Н.Ю. и др. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения. Детские инфекции. 2003; 1: С. 57 – 61.
9. Скворцов В.В., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней. Лечащий врач 2004; 9: С. 8 –11.
10. Sylwester A.W., Mitchell B.L., Edgar J.B. et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. J Exp Med. 2005; 202: P.673.
11. Gillespie G.M., Wills M.R., Appay V. et al. Functional heterogeneity and high frequencies of cytomegalovirus-specific CD 8(+) T lymphocytes in healthy seropositive donors. J Virol. 2000; 74: P.8140.
12. Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Елизарова В.В. Основные параметры иммунного статуса у лиц с цитомегаловирусной инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 3: С. 32 – 34.
13. Gandhi M.K., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis. 2004; 4: P.725.
14. Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G. et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25(10): P.2002 – 2013.
15. Van den Berg A. P., van der Bij W., van Son W. J. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation – report of 130 consequtive patients. Transplantation 1989; 48: P. 991 – 996.

16. Ликарь Ю.Н., Пашанов Е.Д., Масчан А.А. Цитомегаловирусная инфекция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2005; 4(2): С. 49 – 55.
17. Halfon Ph., Berger P., Khiri H. et al. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. J. Med. Virol. 2011; 83(3): P. 490 – 495.
18. Zhang X., Fan J., Yang M.F. et al. Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay. J. Int. Med. Res. 2009; 37(1): P. 31 – 36.
19. Козлова А.В., Сюткин В.Е., Чжао А.В. Цитомегаловирусная инфекция и трансплантация печени. Инфекционные болезни. 2010; 3: С.46 – 52.
20. Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.Г. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004;4: С. 24 – 27.
21. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Часть II. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010; 2 (1): С. 23 – 36.
22. Jabs D.A., Van Natta M.L., Kempen J.H. et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am. J. Ophthalmol.2000; 133: P 48 – 61.
23. Teoh S.C., Wang P.X., Wong E.P. The epidemiology and incidence of cytomegalovirus retinitis in the HIV population in Singapore over 6 years. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (12): P. 7546 – 7552.
24. Amedia S.C., Penalva de Oliveira A.C., Vilas-Boas L. et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: Retrospective review of 13 cases and review of the literature. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 2010; 52(6): P. 303 – 310.
25. Squizzato A., Ageno W., Cattaneo A. et al. A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis. 2007; 44:e13.
26. Spahr L., Cerny A., Morard I. et al. Acute partial Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis in cytomegalovirus primary infection: a case report. BMC Gastroenterol. 2006; 6: P.10.
27. Clarke J., Craig R.M., Saffro R. et al. Cytomegalovirus granulomatous hepatitis. Am J Med. 1979; 66:P.264.
28. Bonkowsky H.L., Lee R.V., Klatskin G.. Acute granulomatous hepatitis. Occurrence in cytomegalovirus mononucleosis. JAMA. 1975; 233: P.1284.
29. Bobak D.A. Gastrointestinal Infection Caused by Cytomegalovirus. Current Infectious Disease Reports. 2003; 5: P. 101 – 107.

30. Kaniel A., Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. Am. Journal Gastroenterology. 2006;101:P. 2857 – 2865.
31. Барышников Е.Н., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С., Парфенов А.И. Цитомегаловирусная инфекция у больных язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 10: С.25 – 28.
32. Cunha B.A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts. Infect. Dis. Clin. North Am. 2010; 24 (1): P.147 – 158.
33. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. В кн. «Пневмония». Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Страчунского Л.С. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006: 444 с.
34. Chee S.P., Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: Outcome of treatment. Br. J. Ophthalmol. 2010; 94(12): P. 1648 – 1652.
35. Orlikowski D., Porcher R., Sivadon-Tardy V. et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2011; 52:P.837.
36. Steininger C., Popow-Kraupp T., Seiser A. et al. Presence of cytomegalovirus in cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barre syndrome. J Infect Dis. 2004; 189: P.984.
37. Lurain N.S., Hanson B.A., Martinson J. et al. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease. J Infect Dis. 2013; 208:P.564.
38. Kytö V., Vuorinen T., Saukko P. et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. Clin Infect Dis. 2005; 40: P.683.
39. Blum A., Giladi M., Weinberg M. et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. Am J Cardiol. 1998; 81: P.866.
40. Colomba C., Lalicata F., Siracusa L. et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinical and immunological considerations. Infez. Med. 2012; 20 (1): P. 12 – 15.
41. Eddleston M., Peacock S., Juniper M. et al. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis. 1997; 24: P.52.
42. Heininger A, Jahn G., Engel C. et al. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. Crit Care Med. 2001; 29:P.541.
43. De Vlieger G., Meersseman W., Lagrou K. et al. Cytomegalovirus serostatus and outcome in nonimmunocompromised critically ill patients. Crit Care Med. 2012; 40: P.36.
44. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis. 1990; 12 Suppl 7:S701.
45. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп. Вопр. вирусол. 1999;1: С.19 – 20.
46. Down J.B. Family poverty is associated with cytomegalovirus antibody titeris in U.S. children. Health Psychol. 2012; 31(1): P. 5 – 10.
47. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988 – 1994. Clin Infect Dis 2006; 43: P.1143.

48. Bate S.L., Dollard S.C., Cannon M.J. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988 – 2004. Clin Infect Dis 2010; 50: P.1439.
49. Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V. et al. Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais. Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 2012; 43(6): P.1419 – 1425.
50. Lopo S. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002 – 2003. Euro Surveill. 2011; 23(16): P. 25 – 28.
51. De França T.R., de Albuquerque Tavares Carvalho A., Gomes V.B. Salivary shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in people infected or not by human immunodeficiency virus 1.Clin. Oral Investig. 2012; 16 (2): P. 659 – 664.
52. Handsfield H.H., Chandler S.H., Caine V.A. et al. Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. J Infect Dis. 1985; 151: P.344.
53. Jordan M.C., Rousseau W.E., Noble G.R. et al. Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease. N Engl J Med. 1973; 288: P.932.
54. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 3: 35 – 40.
55. Tolpin M.D., Stewart J.A., Warren D. et al. Transfusion transmission of cytomegalovirus confirmed by restriction endonuclease analysis. J Pediatr. 1985; 107: P.953.
56. Prince A.M., Szmuness W., Millian S.J. et al. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. N Engl J Med. 1971; 284: P.1125.
57. Colugnati F.A., Staras S.A., Dollard S.C., Cannon M.J. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis 2007; 7: P.71.
58. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev. Med. Virol. 2007;17 (4): P.253 – 276.
59. Stadler L.P., Bernstein D.I., Callahan S.T. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus (CMV) and risk factors for infection in adolescent males. Clin Infect Dis 2010; 51:e76.
60. Adler S.P. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers. J Pediatr. 1988; 112: P.366.
61. Blackman J.A., Murph J.R., Bale J.F. Jr. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children. Pediatr Infect Dis J. 1987; 6:P.725.
62. Sissons J. G. P., Carmishael A. J. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. J. Infection.2002; 44: P. 78 – 83.
63. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии. Цитокины и воспаление. 2005; 3: С. 76 – 81.
64. Ross S.A., Novak Z., Pati S. et al. Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. Infect Disord Drug Targets. 2011;11(5): P.466 – 474.

65. Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М. и др. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования. Вопросы вирусологии. 2003; 48 (6): С. 4 – 8.
66. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных. Лечащий врач. 2002;11: С. 22 – 25.
67. Griffits P.D. Diagnosis of cytomegalovirus infection. The Journal of Antimicrobal Chemotheraphy. 1989; 23 (Suppl. E): P.11 – 16.
68. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000; 8: С. 15 – 16.
69. Bonalumi S., Trapanese A., Santamaria A. et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. Journal of Prenatal Medicine 2011;5(1): P.1 – 8.
70. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. Clin. Microbiol. Rev.2002; 15(4): P.680 – 715.
71. Szenborn L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with Toxoplasma gondii (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvowirus B19 (PVB19). Przegl. Lek. 2010; 67 (1): P.54 – 57.
72. Эбрамидзе Л.Н., Ведунова С.Л., Мальцева Н.Н. Иммуноферментная тест-система для выявления низкоавидных иммуноглобулинов G -антител к цитомегаловирусу человека («Цитомегаловирус-диагностикум») – перспективный подход к диагностике первичной герпетической инфекции. Вопросы вирусологии. 2004; 2: С. 46 – 49.
73. Шахгильдян В. И., Шипулина О. Ю., Каражас Н. В. и др. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001;1: С. 36 – 40.
74. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В., и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни 2004;4: С.30 – 34.
75. Leung J., Cannon M.J., Grosse S.D., Bialek S.R. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data BMC Infectious Diseases. 2012; 12: P.334.
76. Leung J., Cannon M.J., Grosse S.D., Bialek S.R. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data. BMC Pediatrics 2013;13: P. 90.
77. Eisen H.N., Siskin G. M. Variation in affinities of antibodyes during the immune respons. Biochemisry. 1964; 3: P. 966 – 1008.
78. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late m RMA dertection inactive intrauterine infection. Clin. Med. J. 2002;115 (1): P. 1507 – 1509.

79. Lassaroto T., Gall C. Envaluation of the Abbott Ax SYM cytomegalovirus IgG assay in conjunction with other CMV JgM tests and CMV JgG-avidity assay. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001;1: P. 196 – 199.
80. Alves Bonon S. H., Rossi C. L., De Souza C. A. Comparison of serology, antigenemia assay for the polymerase chain reaction for monitoring active cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplantation patients. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 2006; 48(5): P. 275 – 278.
81. Aspin M.M., Gallez-Hawkins G.M., Guigni T.D., et al. Comparison of plasma PCR and bronchoalveolar lavage fluid culture for detection of cytomegalovirus infection in adult bone marrow transplant recipients. J Clin Microbiol 1994; 32: P. 2266 – 2269.
82. Fregmuth F., Gennetay E., Petitjean J. et al. Comparison of nested PCR for detection of DNA in plasma with PP65 leucocytic antigenemia procedure for diagnosis human cytomegalovirus infection. J Clin Microbiol 1994; 32: P. 1614 – 1618.
83. Hansen K.K., Ricksten A., m Hoffmann B. et al. Detection of cytomegalovirus DNA in serum correlstes with clinical cytomegalovirus retinitis in AIDS. J. Infect. Dis., 1994; 170: P. 1271 – 1274.
84. Drew W.L. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. Clin. Infect. Dis. 2010;50 (5): P.733 – 736.
85. Макарова Н. Е. Получение моноклональных антител к сверхранним белкам цитомегаловируса человека и их применение для выявления инфицированных клеток. Вопр. вирусологии. 1996; 41(1): С. 28 – 32.
86. Paradowska E., Prezikevich M., Nowakowska D. Detection of cytomegalovirus in human placental cells by polymerase chain reaction.APMIS. 2006; 114 (11): P. 764 – 771.
87. Меджидова А. А. Сравнение различных методов лабораторной диагностики при выявлении цитомегаловируса в аутопсийном материале умерших новорожденных и детей, умерших на первом году жизни. ЖМЭИ. 2000; 3 (2):С. 63 – 69.
88. Reed E.C., Bowden R.A., Dandliker P.S. et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Ann Intern Med 1988; 15: P. 783 – 788.
89. Laing R.B., Dykhuizen R.S., Smith C.C. et al. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. Infection 1997; 25: P.44.
90. Serna-Higuera C., González-García M., Milicua J.M. et al. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with ganciclovir. J Clin Gastroenterol. 1999; 29:P.276.
91. Buonuomo P.S., Maurizi P., Valentini P. et al. Successful treatment with oral valganciclovir in immunocompetent infant with gastrointestinal manifestations of cytomegalovirus infection. J Perinatol. 2006; 26:P.648.

92. Fernández-Ruiz M., Muñoz-Codoceo C., López-Medrano F. et al. Cytomegalovirus myopericarditis and hepatitis in an immunocompetent adult: successful treatment with oral valganciclovir. Intern Med. 2008; 47:P.1963.
93. Шахгильдян В.И., Галина М.В., Шамшурина М.К., Сильц В.В. Первый случай применения валганцикловира для лечения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированной беременной женщины. Эпидемиология и инфекционные болезни 2008;3: С.60-65.
94. Jonjic S., Pavic J., Polic B. et al. Antibodies are not essential for the resolution of primary cytomegalovirus infection but limit dissemination of recurrent virus. J Exp Med 1994; 179(5): P. 1713 – 1717.
95. Andereoni K.J., Nang X., Huang S.-M., Huang E.S. Human cytomegalovirus hyperimmune globuli not only neutralizes HCMV infectivity but also inhibits HCMV-induced intracellular NF-KB. J Med Virol. 2002; 67(1): P. 33 – 40.
96. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. и др. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин. Инфекционные болезни. 2005; 3 (2): С. 31 – 36.
97. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М. Препараты для лечения герпетической инфекции. Российские аптеки. 2005; 71 (1): С. 30 – 33.
98. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. Клиническая медицина. 2015; 93(4): С. 16 – 24.
99. Змушко Е.И., Шувалова Е.Е., Кацалуха В.В., Старенченко В.В. Сравнительная оценка эффективности индукторов интерферона при экспериментальной генерализованной герпетической инфекции. Инфекционные болезни. 2014; 12(2): С. 59 – 63.
100. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Фарматека. 2014;10 (283): С. 48 – 54.
101. Bonaros N., Mayer B., Schachner N. et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a metaanalysis. Clin. Transplant. 2008; 22(1): P. 89 – 87.
102. Sia I., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2000; (1): P. 83 – 121.
103. Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E. et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy and Childbirth 2013,13: P. 96.
104. Carlson A., Norwitz E.R., Stiller R.J. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Should All Women Be Screened? Rev Obstet Gynecol. 2010;3(4):P.172 – 179.
105. Ornoy A. Fetal Effects of Primary and Non-primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Are we Close to Prevention? IMAJ 2007, May, 9: P.398 – 401.
106. Johnson J., Anderson B., Pass RF. Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. Clin Obstet Gynecol. 2012 June; 55(2):P.521 – 530.

107. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В. и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой. Клиническая нефрология. 2013;5: С. 37 – 41.
108. Hirsch H.H., Lautenschlager I., Pinsky B.A. et al. An international multicenter perfomance analysis of cytomegalovirus load tests // Clin Infect Dis. 2013. Vol. 56. P. 367.
109. Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A. et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. Transplantation. 2010; 90: P. 1427.
110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9(Suppl 3): S1 – S157.
111. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. Updated international consensus guidelines on the managament of cytomegalovirus in solid-organ transplantation // Transplantation. 2013; 96: P. 333 – 360.
112. Rostaing L., Wéclawiak H., Mengelle C., Kamar N. Viral infections after kidney transplantation. Minerva Urol Nefrol. - 2011; 63(1): P. 59 – 71.
113. Городин В.Н. Жукова Л.И. Ковалевская О.И. Шахвердян Ю.Г. Цитомегаловирусная инфекция (учебно – методич. пособие). - Краснодар. - 2016.-112 с.
114. Limaye A.P., Stapleton R.D., Peng L. et al. Effect of ganciclovir on IL-6 levels among cytomegalovirus-seropositive adults with critical illness: a randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318: 731-740
115. Tay M.R., Lim S.T., Tao M. et al. Cytomegalovirus infection and end-organ disease in Asian patients with lymphoma receiving chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2014; 55: 182-187
116. Green M.L., Leisenring W., Xie H. et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2016; 3: e119-e127
117. Ljungman P., Boeckh M., Hirsch H.H. et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2017; 64: 87-91
118. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation 2018; 102:900.
119. Caliendo AM. The long road toward standardization of viral load testing for cytomegalovirus. Clin Infect Dis 2013; 56:374.
120. Hayden RT, Sun Y, Tang L, et al. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. J Clin Microbiol 2017; 55:423.
121. Lodding IP, Schultz HH, Jensen JU, et al. Cytomegalovirus Viral Load in Bronchoalveolar Lavage to Diagnose Lung Transplant Associated CMV Pneumonia. Transplantation 2018; 102:326.

122. Westall GP, Cristiano Y, Levvey BJ, et al. A Randomized Study of Quantiferon CMV-directed Versus Fixed-duration Valganciclovir Prophylaxis to Reduce Late CMV After Lung Transplantation. Transplantation 2019; 103:1005.
123. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2017; 65:57.
124. Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, et al. Risk Factors for Failure of Primary (Val)ganciclovir Prophylaxis Against Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Open Forum Infect Dis 2019; 6:ofz215.
125. Braccio S., Irwin A., Riordan A. et al. Acute infectious hepatitis in hospitalised children: a British Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child. 2017; 102: 624-628
126. Zheng QY, Huynh KT, van Zuylen WJ, Craig ME, Rawlinson WD. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. Rev Med Virol. 2019 Jan;29(1):e2011. doi:10.1002/rmv.2011.
127. Public Health England. Sexually transmitted infections (STIs): annual data tables. https://www.gov.uk/government/statistics/sexually-transmitted-infections-stis-annual-data-tables. Date accessed: October 9, 2018
128. Bartlett A.W., Hall B.M., Palasanthiran P., McMullan B., Shand A.W., Rawlinson W.D. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: an observational study. J Clin Virol. 2018; 108: 121-125
129. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017; 17: e177-e188
130. Muldoon K.M., Armstrong-Heimsoth A., Thomas J. Knowledge of congenital cytomegalovirus (cCMV) among physical and occupational therapists in the United States. PLoS One. 2017; 12e0185635
131. Utah Department of Health. Cytomegalovirus (CMV) public health initiative. http://health.utah.gov/cshcn/programs/cmv.html (accessed Feb 10, 2017).
132. Akhter K., Wills T.S., Talavera F., King J.W. Cytomegalovirus (CMV)/ MedScape. Infectious Diseases Society of America. https://emedicine.medscape.com/article/215702-overview/ Updated: May 05, 2018.
133. Bolyard E, Tablan O, Williams W, Pearson M, Shapiro C, Deitchmann S. Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control and. Hosp Epidemiol. 1998;19:408–63;
134. Stagno S, Whitley R. Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med. 1985;313:1270–4).
135. Balegamire SJ, McClymont E, Croteau A, Dodin P, Gantt S, Besharati AA, Renaud C, Mâsse B, Boucoiran I. Prevalence, incidence, and risk factors associated with cytomegalovirus infection in healthcare and childcare worker: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2022 Jun 27;11(1):131. doi:10.1186/s13643-022-02004-4.

136. Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E, Marchi S. Seroprevalence of antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in the Apulia region (Italy). J Prev Med Hyg. 2021 Jul 30;62(2):E372-E376. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1800.
137. Leruez-Ville M(1), Foulon I(2), Pass R(3), Ville Y(4). Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep;223(3):330-349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
138. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr. 2020 Jan 31;8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013.
139. Carmona AS, Kakkar F, Gantt S. Perinatal Cytomegalovirus Infection. Curr Treat Options Pediatr. 2022;8(4):395-411. doi: 10.1007/s40746-022-00261-y.
140. Tanimura K, Yamada H. Potential Biomarkers for Predicting Congenital Cytomegalovirus Infection. Int J Mol Sci. 2018 Nov 27;19(12):3760. doi:10.3390/ijms19123760
141. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Dec 9. doi:10.1002/uog.26136
142. Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, Heath PT, Jones CE. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. Rev Med Virol. 2022 Nov;32(6):e2399. doi:10.1002/rmv.2399
143. Iijima S. Pitfalls in the Serological Evaluation of Maternal Cytomegalovirus Infection as a Potential Cause of Fetal and Neonatal Involvements: A Narrative Literature Review. J Clin Med. 2022 Aug 26;11(17):5006. doi:10.3390/jcm11175006
144. El-Qushayri AE, Ghozy S, Abbas AS, Dibas M, Dahy A, Mahmoud AR, Afifi AM, El-Khazragy N. Hyperimmunoglobulin therapy for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 May;19(5):661-669. doi: 10.1080/14787210.2021.1846521
145. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Feb;61(2):158-167. doi: 10.1002/uog.26128
146. Yassine BB, Hulkower R, Dollard S, Cahill E, Lanzieri T. A Legal Mapping Assessment of Cytomegalovirus-Related Laws in the United States. J Public Health Manag Pract. 2022 Mar-Apr 01;28(2):E624-E629. doi: 10.1097/PHH.0000000000001401.
147. Şahiner F. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonlarının Tanı ve Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar ve Türkiye'deki Durum [Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections and the Situation in Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2020 Jan;54(1):171-190. Turkish. doi: 10.5578/mb.68978.
148. Gatta LA, Rochat E, Weber JM, Valencia S, Erkanli A, Dotters-Katz SK, Permar S, Hughes BL. Clinical factors associated with cytomegalovirus shedding among seropositive pregnant

women. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022 Mar;4(2):100560. doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100560

149. Barbosa NG, Yamamoto AY, Duarte G, Aragon DC, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ, Mussi-Pinhata MM. Cytomegalovirus Shedding in Seropositive Pregnant Women From a High-Seroprevalence Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. Clin Infect Dis. 2018 Aug 16;67(5):743-750. doi: 10.1093/cid/ciy166.
150. Gatta LA, Rochat E, Weber JM, Valencia S, Erkanli A, Dotters-Katz SK, Permar S, Hughes BL. Clinical factors associated with cytomegalovirus shedding among seropositive pregnant women. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022 Mar;4(2):100560. doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100560.
151. Gorun F, Motoi S, Malita D, Navolan DB, Nemescu D, Olariu TR, Craina M, Vilibic-Cavlek T, Ciohat I, Boda D, Dobrescu A. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in the western region of Romania: A large-scale study. Exp Ther Med. 2020 Sep;20(3):2439-2443. doi: 10.3892/etm.2020.8945. Epub 2020 Jun 25.
152. Zhou Q, Wang Q, Shen H, Zhang Y, Zhang S, Li X, Acharya G. Seroprevalence of Cytomegalovirus and Associated Factors Among Preconception Women: A Cross- Sectional Nationwide Study in China. Front Public Health. 2021 Aug 25;9:631411. doi: 10.3389/fpubh.2021.631411.
153. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 2018 Apr;42(3):149-154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503048.
154. Périllaud-Dubois C, Belhadi D, Laouénan C, Mandelbrot L, Picone O, Vauloup-Fellous C. Current practices of management of maternal and congenital Cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: Systematic review. PLoS One. 2021 Dec 3;16(12):e0261011. doi: 10.1371/journal.pone.0261011
155. Deka S, Kalita D, Paul M, Badoni G, Mathuria YP. Seroprevalence and Determinants of ToRCH Pathogens in Pregnant Women in the Sub-Himalayan Region. Cureus. 2022 Feb 5;14(2):e21946. doi: 10.7759/cureus.21946. PMID: 35273887.
156. Huang Y, Li T, Yu H, Tang J, Song Q, Guo X, Wang H, Li C, Wang J, Liang C, Yao X, Qiu L, Zhuang C, Bi Z, Su Y, Wu T, Ge S, Zhang J. Maternal CMV seroprevalence rate in early gestation and congenital cytomegalovirus infection in a Chinese population. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec;10(1):1824-1831. doi:10.1080/22221751.2021.1969290.
157. Саматова Л. Д., Раимова Д. А., Сабурова Ю. Т. Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции //Academic research in educational sciences. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 738-746
158. Шахгильдян В.И. Лекция 23. Цитомегаловирусная инфекция //Лекции по ВИЧ-инфекции. – С. 293.
159. Kamatani K, Kenzaka T, Sugimoto R, Kumabe A, Kitao A, Akita H. Multiple thrombosis associated with Cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent patient: a case report.

BMC Infect Dis. 2021 Jun 5;21(1):530. doi: 10.1186/s12879-021-06230-4. PMID: 34090366; PMCID: PMC8180152.

160. Padala SK, Kumar A, Padala S. Fulminant cytomegalovirus myocarditis in an immunocompetent host: resolution with oral valganciclovir. Tex Heart Inst J. 2014 Oct 1;41(5):523-9. doi: 10.14503/THIJ-13-3504. PMID: 25425988; PMCID: PMC4189357.
161. Wasey W, Badesha N, Rossi M, Carter C, Bibee S. Cytomegalovirus-Induced Pericarditis, Pulmonary Embolism, and Transaminitis in an Immunocompetent Patient. Cureus. 2021 Nov 5;13(11):e19285. doi: 10.7759/cureus.19285. PMID: 34900468; PMCID: PMC8648299.
162. Elfors MA, Helmy MGE, Mahmoud HEA, Hussein MM, Naguib AM, Ahmed MBED, Elbaz HSI, Aly Aly MO. Risk factors affecting the incidence of CMV infection in recipients after living donor liver transplantation. BMC Gastroenterol. 2025 Jun 25;25(1):440. doi: 10.1186/s12876-025-03911-1. PMID: 40563087; PMCID: PMC12188661.
163. Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы //Доктор. ру. – 2016. – №. 6 (123). – С. 62-67.
164. Salgado OJ, Henríquez C, Rosales B, Martín MG, García R, Rodríguez-Iturbe B. Renal Doppler sonographic and histologic findings in post-transplant primary cytomegalovirus disease. J Clin Ultrasound. 2000 Oct;28(8):430-4. doi: 10.1002/1097-0096(200010)28:8<430::aid-jcu9>3.0.co;2-y. PMID: 10993972.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Авдеева М.Г.,** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
2. **Баранов И.И.,** д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»» Минздрава России
3. **Городин В.Н.,** Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
4. **Горелов А.В.,** академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
5. **Долгушина Н.В.,** д.м.н., профессор, заместитель директора-руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин Минздрава России
6. **Кан Н.Е.,** д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
7. **Новак К.Е.** к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
8. **Прокопенко Е.И.,** д.м.н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
9. **Чуланов В.П.,** д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФИБ МЗ РФ
10. **Шмаков Р.Г.,** д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России
11. **Эсауленко Е.В.,** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Все члены рабочей группы являются членами Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ) или ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ).

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. врач-инфекционист;
2. врач-эпидемиолог;
3. врач-терапевт;
4. врач-гастроэнтеролог;
5. врач-хирург;
6. врач-гематолог;
7. врач общей практики (семейный врач);
8. врач-акушер-гинеколог;
9. студенты медицинских вузов, ординаторы, врачи-стажеры.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом1 или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

[1]Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и

должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения,

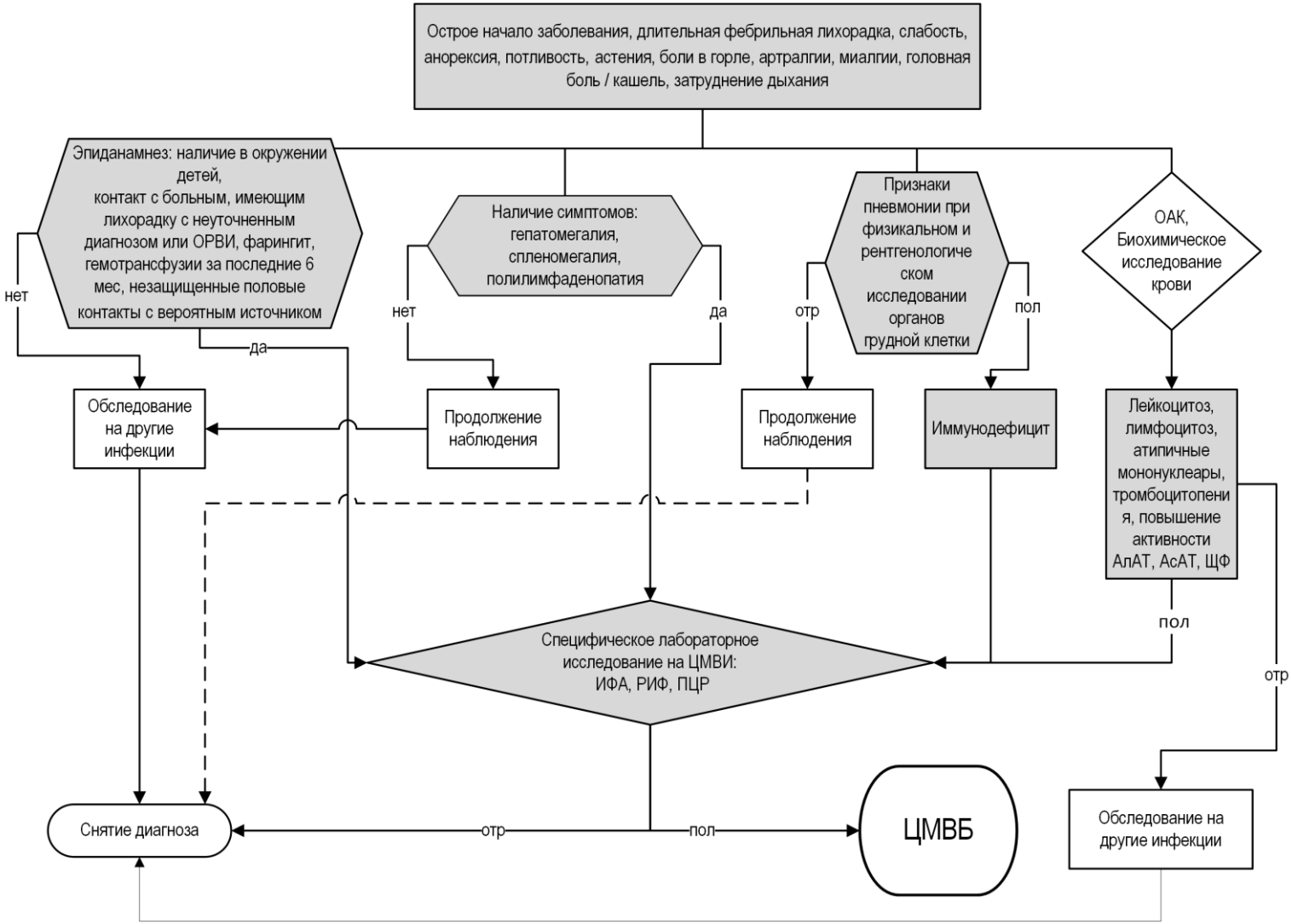
профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ т 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.01.2012 № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях».
6. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология».
7. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
9. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы».
10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы... »).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству герпесвирусов. Этот повсеместно распространенный вирус с большой вероятностью передается человеку в течение первых пяти лет жизни. По крайней мере 80% взрослого населения земли имеет антитела к нему. Заражение ЦМВ в большинстве случаев проходит незаметно для человека и не ведет к клинически выраженному заболеванию. Тем не менее, иногда возможно повышение температуры, пневмония, энтерит, увеличение лимфатических узлов и гепатит.

Источник инфекции – всегда человек. Вирус содержится в слюне, крови, молоке, моче, кале, семенной жидкости и секрете шейки матки. По разным данным на планете этот вирус носят от 50 до 80 % взрослых людей. Инфицирование ЦМВ может быть врожденным, может произойти во время родов или позднее при переливании крови, через продукты переработки крови, слюну и другие жидкости организма.

Попав в организм человека, вирус, как правило, останется в нем навсегда. А попасть он может воздушно-капельным, фекально-оральным, половым и антенатальным (от матери к ребенку) путями, при переливании крови и трансплантации органов. ЦМВ может передаваться при половых контактах.

Опасен цитомегаловирус при беременности, особенно если вирус впервые попал в организм матери именно в период вынашивания ребенка. В этом случае очень велика вероятность инфицирования плода. Ведь если вирус попал в организм впервые, в организме еще нет к нему антител, и тогда неослабленный вирус легко поражает плод. Чаще всего в организм ребенка вирус попадает через плодные оболочки, но возможно инфицирование при рождении и после рождения.

Опасен цитомегаловирус и для ВИЧ-инфицированных. В этом случае вирус не только поражает многие органы и системы, но и, по некоторым данным, способствует развитию онкологических заболеваний.

Если вирус себя никак не проявляет, то и лечить его не надо. Другое дело, если он активен. Тогда показана комплексная терапия, назначать лекарства должен врач, самостоятельная терапия недопустима, так как многие противовирусные средства (противовирусные препараты прямого действия, код по АТХ: J05A) в отношении цитомегаловируса не эффективны, или имеют серьезные побочные действия.

Чтобы не вызвать реактивацию вируса, нужно следить за своим иммунитетом, не переохлаждаться, предохраняться от различных инфекций, в том числе и передающихся половым путем, принимать витамины, заниматься физкультурой и не забывать про закаливание.

Для профилактики важно соблюдение гигиены, в том числе интимной. Не стоит пользоваться общими умывальными принадлежностями и посудой с малознакомыми людьми и вступать в новые интимные отношения без презерватива. После контакта с деньгами и другими предметами, которые трогали незнакомые люди, необходимо тщательно мыть руки.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
заместитель председателя, профессор
_____ Ходжаев Н.С.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»
президент, академик РАН
_____ Нероев В.В.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Кератит

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: H 16; H 16.1; H 16.2; H 16.3; H 16.8; H16.9; H 17.1; H 17.8; H 18.2; H 18.3; H 18.8; H 19.1;

Возрастная группа: **взрослые, дети**

Год утверждения: 2025

Разработчик клинических рекомендаций:

- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**
- **Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»**

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с здоровьем 12
1.5 «Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 18
2.1 Жалобы и анамнез 18
2.1 Физикальное обследование 19
2.3 Лабораторные диагностические исследования 20
2.4 Инструментальные диагностические исследования 20
2.5. Дифференциальная диагностика 22
2.6 Иные диагностические исследования 22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 22
3.1 Консервативное лечение 22
3.2 Хирургическое лечение 31
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 31
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 31
6. Организация оказания медицинской помощи 32
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 32
Список литературы. 34
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 48
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 50

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 53

Приложение Б. Алгоритмы действия врача 54

Приложение В. Информация для пациента 54

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 55

Список сокращений

АВИ — аденовирусная инфекция

АВКК — аденовирусный кератоконъюнктивит

АК — акантамебный кератита

БК — бактериальный кератит

ВГД — внутриглазное давление

ВПГ — вирус простого герпеса

ГК — герпетический кератит

ГрК — грибковый кератит

ИК – инфекционный кератит

ИФА - иммуноферментный анализ

КЛ — контактные линзы

КТ — компьютерная томография

МКБ 10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

НИК — неинфекционный кератит

НК — нейротрофический кератит

ОКТ - оптическая когерентная томография

НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

ПЯК — периферический язвенный кератит

ССГ – синдром «сухого глаза»

ЭКК — эпидемический кератоконъюнктивит

** – данным знаком обозначается лекарственный препарат, который используется по показаниям согласно инструкции его применения

– данным знаком обозначается лекарственный препарат, который используется по показаниям, которые не входят в инструкцию по применению лекарственного препарата.

Термины и определения

Кератит – это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него.

Инфекционный кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированный внедрением инфекционного агента

Неинфекционный кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, развившийся на фоне различных патологических состояний неинфекционного характера.

Бактериальнный кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированный внедрением бактериального агента.

Герпетический кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированный поражением роговицы вирусом простого герпеса (ДНК-вируса, входящего в семейство α-герпесвирусов человека).

Аденовирусный кератит (эпидемический кератоконъюнктивит, ЭКК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное аденовирусной инфекцией

Грибковый кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированный внедрением грибковой инфекции.

Акантамебный кератит (АК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное поражением простейшими рода Acanthamoeba.

Краевной кератит (периферический язвенный кератит) - иммунное воспаление периферии роговицы, характеризующемуся истончением и/или изъязвлением, периферической, а не центральной части роговицы и распространяющимся по ее краю. Может быть связана с основным местным или системным провоспалительным заболеванием, а также присутствовать в идиопатической форме.

Нейротрофический кератит - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, развившийся в следствие расстройства нейротрофики роговицы из-за нарушения ее иннервации различного генеза со снижением/отсутствием чувствительности.

Кератит при синдроме «сухого глаза» - это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, развившееся в следствие мультифакториального заболевания глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют

нестабильность, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а так же нейросенсорные изменения.

Эпителиопатия — единичные точечные дефекты эпителия роговицы, прокрашивающиеся флюоресцеином.

Эрозия роговицы - поверхностный дефект эпителия роговицы, различной формы и площади, прокрашивающийся флюоресцеином.

Инфильтрат роговицы – локальный воспалительный очаг, содержащий активированные кератоциты (роговичные фибробласты), воспалительные клетки, медиаторы воспаления и микробы при инфекционных процессах.

Отек эпителия - проявляться потерей нормального блеска роговицы, могут определяться мелкие эпителиальные пузырьки. Буллы образуются в случаях развития отека средней и тяжелой степени. Причиной развития отека обычно служит декомпенсация эндотелия роговицы, а также резкий подъем ВГД.

Гипопион – скопление лейкоцитов в углу передней камеры глаза снизу (может содержать элементы инфекционного агента).

Передние синехии – сращения радужки и роговицы.

Задние синехии – сращения радужки и передней капсулы хрусталика.

Преципитаты – агрегаты воспалительных клеток, откладывающиеся на эндотелии роговицы.

Увеит – воспалительное заболевание сосудистой оболочки глаза.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Кератит – это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него [1;2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По этиологии кератиты делятся на следующие группы:

Инфекционный кератит (ИК):

- Бактериальный
- Вирусный (Герпетический; Аденовирусный)
- Грибковый
- Акантамебный

Неинфекционный кератит (НИК):

- Краевой кератит (периферический язвенный кератит)
- Нейротрофический
- Кератит при синдроме «сухого глаза»

Бактериальный кератит (БК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное внедрением бактериального агента [2;3;4].

Герпетический кератит (ГК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное поражением роговицы вирусом простого герпеса (ДНК-вируса, входящего в семейство α-герпесвирусов человека) [2-6].

Аденовирусный кератит (эпидемический кератоконъюнктивит, ЭКК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное аденовирусной инфекцией [2-4;7-9].

Грибковый кератит (ГрК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное внедрением грибковой инфекции [2-4;10-12].

Акантамебный кератит (АК) - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, инициированное поражением простейшими рода Acanthamoeba [2-4;12;13;14].

Краевой кератит (КК) (периферический язвенный кератит ПЯК) - иммунное воспаление периферии роговицы, характеризующееся отеком, инфильтрацией воспалительными

клетками, повреждением эпителия или без него периферической, а не центральной части роговицы и распространяющимся по ее краю. Может быть связана с основным местным или системным провоспалительным заболеванием, а также присутствовать в идиопатической форме [2-4;15;16].

Нейротрофический кератит - воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, развившийся в следствие расстройства нейротрофики роговицы из-за нарушения ее иннервации различного генеза со снижением/отсутствием чувствительности [2-4;17].

Кератит при синдроме «сухого глаза» (нитчатый кератит) – **-** это воспаление роговицы, характеризующееся ее отеком, инфильтрацией воспалительными клетками, повреждением эпителия или без него, развившееся в следствие мультифакториального заболевания глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нестабильность, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а так же нейросенсорные изменения [2-4;18-20].

Патогенез бактериального кератита. Развитие БК включает в себя фазы адгезии бактерий, размножения, проникновение в строму роговицы с разрушением ее архитектуры и расплавлением стромального коллагена, выделением бактериями токсинов и литических ферментов. Высвобождение полиморфноядерных нейтрофилов из слезы и лимбальных сосудов, интерлейкинов и цитокинов, а также свободных радикалов, протеолитических ферментов и матричных металлопротеиназ приводят к некрозу эпителия, мембраны Боумена и стромы [1;2;21;22]. Развитие БК связано с изменением одной или нескольких систем противоинфекционной защиты роговицы.

Патогенез герпетического кератита. Вирус простого герпеса (ВПГ) - распространённый ДНК-вирус, входящий в семейство α-герпесвирусов человека. Внедрение ВПГ в организм происходит контактным путем в раннем детском возрасте. ВПГ внедряется в клетки эпителия, происходит первичное размножение и гибель клетки. В очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс биологически активных веществ, повреждение капилляров и соединительной ткани с образованием характерных папул и везикул. Далее, ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам попадает в паравертебральные ганглии либо ганглии черепных нервов. Репликация вируса происходит в ядрах нейронов. По эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых оболочек, где распространяется с появлением новых высыпаний. Поражение глаза происходит экзогенным (через эпителий), нейрогенным или гематогенным путем, ВПГ активно размножается в

клетках эпителия роговицы, подвергая их некрозу вследствие запуска цитопатических и дистрофических процессов. После этого вирус переходит в персистирующее состояние и может обнаруживаться в самой роговице или тройничном узле в течение продолжительного времени [1;2;23-26].

Патогенез аденовирусного кератита (эпидемического кератоконъюнктивита, ЭКК). Аденовирусы представляют собой двухцепочечные ДНК-вирусы размером от 80 до 110 нм, окруженые капсидом, содержащим группо- и типоспецифические антигены, устойчивы к воздействию окружающей среды и резистентны ко многим дезинфицирующим средствам. Аденовирусные офтальмоинфекции широко распространены, являются наиболее частой причиной вирусного конъюнктивита и проявляются в виде простого фолликулярного конъюнктивита, фарингоконъюнктивальной лихорадки или эпидемического кератоконъюнктивита (ЭКК) с обязательным поражением роговицы, которое может стать хроническим и/или рецидивирующим в ¼-½ случаев. В процессе развития ЭКК инфицированные кератоциты экспрессируют хемокины, откладывающиеся на отрицательно заряженных участках базальной мембраны роговицы, вызывая формирование субэпителиальных стромальных инфильтратов [1;2;9;27].

Патогенез грибкового кератита. В основе развития ГрК лежит инфильтрация стромы роговицы грибковыми микроорганизмами с последующим их прорастанием в толщу роговицы, которое сопровождается некрозом и распадом ткани, с возникновением дефекта эпителия, поверхностных и средних слоев стромы роговицы [1;2;28-30].

Патогенез акантамебного кератита - Acanthamoeba существует в виде метаболически активного трофозоита или спящей цисты. Трофозоиты активно двигаются с помощью акантоподий и размножаются путем митоза. Двустенная циста обычно имеет многоугольную или звездчатую форму с морщинистой экзоцистой и гладкой эндоцистой. Способность вызывать заболевания зависит от структурных и ферментативных свойств Acanthamoeba, главной из которых является способность к образованию цист – энцистация. Циста устойчива к экстремальным температурам, стандартным системам дезинфекции и радиации, обладает осмотолерантностью и неограниченно жизнеспособна. Акантоподии облегчают связывание Acanthamoeba с биологическими и инертными поверхностями, а амебоидное движение, напоминающее движение макрофагов, способствует вторжению в ткани парацеллюлярным путем. Связывание с рецептором клетки нарушает внутриклеточные сигнальные пути хозяина, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз, облегчая фагоцитоз и выделение токсина [1;2;13;31;32].

Патогенез краевого кератита (периферического язвенного кератита) В развитии КК принимают участие условно патогенные микроорганизмы (S.aureus, Moraxella, Haemophilis, Streptococcus), которые выделяют токсины, приводя к иммунному воспалению периферии роговицы. Воздействие антигена активирует адаптивный иммунный ответ, систему комплемента, выработку специфического комплекса «антиген-антитело» и развитие тяжелой местной воспалительной реакции. Активация комплемента с высвобождением коллагеназ, протеаз и различных цитокинов, стимулирует кератоциты к выработке матриксных металлопротеиназ и приводит к разрушению стромы с постепенным истончением роговицы [1;2;33;34].

Патогенез нейротрофического кератита. В основе развития НК лежит нарушение иннервации роговицы, приводящее к снижению сенсорной и трофической функций, с последующим снижением стабильности слезной пленки, повреждением эпителия и стромы роговицы с формированием незаживающих дефектов эпителия и повреждением мембраны Боумена. В дальнейшем, на фоне увеличения медиаторов воспаления и активации матричных металлопротеаз в процесс вовлекается строма [1;2;17].

Патогенез кератита при синдроме «сухого глаза» (ССГ). ССГ представляет собой мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нестабильность, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения. Недостаточность продукции слезной жидкости и/или повышение ее испаряемости приводит к изменению митоза клеток роговицы и ухудшению обновления эпителия, повреждение мембраны Боумена, уменьшению механической защиты, повышению осмолярности слезной жидкости, увеличение медиаторов воспаления и активацию матричных металлопротеаз (ММР) [1;2;19;20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным Росстата в 2022г в Российской Федерации было зарегистрировано 111506 случаев заболеваний кератитом, из них взрослые пациенты — 103653 случаев.

Бактериальный кератит — наиболее часто встречающаяся форма кератита. В Соединенных Штатах ежегодно регистрируется около 71 000 случаев микробного кератита, включая бактериальные и грибковые инфекции, что составляет 12,9% среди патологии роговицы. Чаще всего БК развивается при внедрении Staphylococcus spp. (особенно S. aureus), Streptococcus spp. (включая S. pneumoniae и группу viridans), Pseudomonas spp. (P.

aeruginosa является доминирующим видом), Enterobacteriaceae (включая виды Serratia, виды Klebsiella, виды Citrobacter и виды Proteus) и грамотрицательные кокки (включая H. influenzae и M. Catarrhalis) [21;22;35].

Герпетический кератит. В мире ежегодно регистрируется 1 000 000 новых случаев и 9 000 000 рецидивирующих эпизодов глазных форм ВПГ. ВПГ является причиной инвалидности по зрению у 1 000 000 человек во всем мире каждый год. Заболеваемость ГК в развитых странах составляет от 10 до 30 на 100000 населения в год [25;36;37;38].

Аденовирусный кератит (эпидемический кератоконъюнктивит, ЭКК). Аденовирусное поражение глазной поверхности считается наиболее распространенной причиной «красных глаз» у населения различных стран мира [38]. На долю аденовирусных поражений глаз приходится до 75% всех случаев конъюнктивита в мире, при этом ежегодно от HAdV-ассоциированного конъюнктивита страдают примерно 20-30 миллионов человек [39]. ЭКК обычно связан с серотипами 8, 19 и 37. Наиболее часто встречаемые (в порядке убывания частоты) серотипы аденовируса, поражающие глазную поверхность, следующие: в Европе – 8, 3, 7, 19/37, в Японии – 8, 81, 4, 19/37, 3, в США – 8, 19 и 37 [40;41]. Внутрибольничная инфекция ассоциируется чаще с вирусами 8 серотипа [42].

Грибковый кератит. Точной статистики распространенности грибкового кератита нет. В то же время ГрК встречается у 50% пациентов с подтвержденным бактериальным кератитом [44], особенно в тропических и субтропических регионах. Чаще ГрК встречается в развивающихся странах (Китай, Индия), чем в развитых странах (США, Австралия). По данным ученых из Индии, за период 10 лет и 5 месяцев с подтвержденным культурально грибковым кератитом наблюдались 1360 человек [45], по данным из Китая - 654 пациента с ГрК, было зарегистрировано за 6-летний период [44]. В то же время, ГрК отмечен в 56 глазах (56 пациентов) в Мельбурне (Австралия) и в 61 глазу (57 пациентов) в Нью Йорке (США) за 8-летний и 16-летний периоды соответственно [44;45].

Акантамебный кератит. АК считается редким заболеванием, включеным в базу данных Orphanet (ORPHA67043), а его распространенность оценивается в 1-9/100 000. Частота АК при составляет 1% в Индии [46], в то время как в странах со значительным использованием контактных линз она составляет 4-8% [47] и поражает примерно 20 пациентов из 1 млн пользователей КЛ в течение года [48].

Краевой кератит (периферический язвенный кератит). Ассоциируются с системными аутоиммунными заболеваниями - ревматоидный артрит, системные коллагенозы, васкулиты и др. Средняя заболеваемость КК варьирует от 0,2 до 3 пациентов на миллион населения в год

[49]. В 25% случаев развитие КК является манифестом системного аутоиммунного заболевания [15].

Нейротрофический кератит. Хотя нейротрофический кератоконъюнктивит (НК) классифицируется как редкое заболевание (ORPHA137596) с предполагаемой распространенностью менее 5/10.000 физических лиц, данные по его эпидемиологии не совсем точны. НК развивается в среднем в 6% случаев после перенесенной герпетической офтальмоинфекции, распространенность которой составляет 149/100.000, и в 12,8% случаев после перенесенного H.Zoster, распространенность которого — 26/100.000. Кроме того, 2,8 % пациентов, перенесших хирургические манипуляции при невралгии тройничного нерва, страдают НК. Учитывая, что распространенность невралгии тройничного нерва составляет 1.5/10.000, распространенность НК, как последствия, можно оценить 0.02/10.000. Часто НК возникает на фоне других заболеваний, таких как сахарный диабет, рассеянный склероз, невриномы слухового нерва и др. В таком случае статистические данные отсутствуют и не доступны в литературе [17].

Кератит при синдроме «сухого глаза» - встречается у 5-35% людей среди взрослого населения, чаще страдают женщины, с возрастом количество пациентов увеличивается. При перерасчете на численность населения России, этой патологией должны страдать 1,6 млн женщин и 840 тыс. мужчин, т. е. 2,5 млн жителей нашей страны. Причем, ССГ свойственен детям и подросткам: в Японии ССГ диагностирован у 4,3% юношей и 8% девушек 15-18 лет [50].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с здоровьем

H 16 - кератит
H 16.1 - другие поверхностные кератиты без конъюнктивита
H 16.2 - кератоконъюнктивит (в т.ч. вызванный внешним воздействием)
H 16.3 - интерстициальный (стромальный) и глубокий кератит
H 16.8 - другие формы кератита
H16.9 - кератит неуточненный
H17.1 - другие центральные помутнения роговицы
H17.8 - другие рубцы и помутнения роговицы
H18.2 - другие отеки роговицы
H18.3 - изменения оболочек роговицы
H18.8 - другие уточненные болезни роговицы
H 19.1 - кератит, обусловленный вирусом простого герпеса и кератоконъюнктивит

1.5 «Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существует множество классификаций кератитов, основанных на этиопатогенезе, степени тяжести, локализации воспалительного процесса, его глубине и протяженности, формах и фазах течения, наличии таких осложнений, как гипопион и др. [17;23;51-56]

По этиологии:

- Бактериальный кератит.
- Герпетический кератит.
- Аденовирусный (эпидемический) кератит/кератоконъюнктивит
- Грибковый кератит.
- Акантамебный кератит.
- Аутоиммунный (аллергический) периферический (краевой) кератит.
- Нейротрофический кератит
- Кератит при синдроме «сухого глаза»

Герпетический кератит. По глубине поражения: **древовидный** — с поражением поверхностного эпителиального слоя роговицы; **картообразный** — с поражением поверхностного эпителиального/ субэпителиального слоя роговицы; **дисковидный** - с поражением стромы роговицы [51;52;56]

Нейротрофический кератит

По клинической классификации нейротрофического кератоконъюнктивита (НК) (нейротрофической кератопатии) [17;57;58], развитие НК возможно только при легкой и средней степени НК:

1 степень (легкая) НК проявляется периодическим развитием ксероза и дефектов эпителия различной степени выраженности (от единичной точечной эпителиопати до тотальной сливной), умеренным отеком стромы роговицы. Длительное течение НК может привести к гиперплазии эпителиальных клеток, васкуляризации сосудов лимба.

2 степень (средняя) НК характеризуется формированием более обширных и глубоких дефектов роговицы – микро- и макроэрозий, преимущественно овальной или круглой формы, локализующихся парацентрально в верхней половине роговицы. В зависимости от глубины дефекта, патологический процесс может сопровождаться отеком стромы и десцеметитом.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления кератита зависят от этиологии заболевания [1;2;12;13;17;51-56].

Жалобы: Пациенты с кератитом любой этиологии, кроме нейротрофического кератита, предъявляют жалобы на: слезотечение, светобоязнь, чувство «инородного тела», боль, покраснение и отек век, покраснение глаза, снижение остроты зрения.

При нейротрофическом кератите из-за снижения/исчезновения чувствительности роговицы основные жалобы пациент предъявляет на снижение остроты зрения и покраснение глаза.

Клинические признаки кератита:

Общие неспецифические клинические признаки кератита:

- отделяемое различного характера (серозное, слизистое, слизисто-гнойное, гнойное)
- отек и гиперемия век.
- блефароспазм.
- смешанная инъекция различной степени выраженности.
- перикорнеальная инъекция различной степени выраженности.
- инфильтрация стромы роговицы с дефектом (дефектами) эпителия.
- увеальные явления.
- гипопион.

Специфические клинические признаки кератита:

Инфекционный кератит.

Бактериальный кератит: Отличительные симптомы - наличие гнойного или слизисто-гнойного отделяемого в конъюнктивальной полости, перикорнеальная инъекция от средней степени до выраженной, хемоз конъюнктивы, выраженная инфильтрация стромы роговицы с дефектом (дефектами) эпителия, часто наличие увеальных явлений, гипопион. Формирование стромального инфильтрата и дефектов эпителия над ним зависит от возбудителя и занимает разные промежутки времени — от нескольких часов до нескольких дней. Инфильтраты при БК имеют желтоватый, а при васкуляризации - ржавый оттенок. Границы инфильтрата четкие с зонами изъязвления поверхности и истончения стромы. При переходе воспалительного процесса на глубжележащие оболочки глаза развивается кератоирит, кератоиридоциклит, кератоувеит, сопровождающиеся отложением преципитатов на задней поверхности роговицы, появлением фибрина во влаге передней камеры, гипопиона. В тяжелых случаях развивается гнойная язва роговицы с риском развития угрозы перфорации и других осложнений: гнойный эндофтальмит, вторичная глаукома, субатрофия глазного яблока, симпатическая офтальмия.

Прогрессирование болезни зависит от вирулентности возбудителя и защитных возможностей организма. Так, Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) и Neisseria gonorrhoeae (гонококк) вызывают бурное разрушение стромы роговицы. Другие возбудители, например,

стафилококк, стрептококк и пневмококк приводят к медленно развивающемуся ограниченному очагу воспаления. [1;2;4;22;55;56].

Герпетический кератит постепенно прогрессирующее заболевания. При осмотре - лёгкая перикорнеальная и/или конъюнктивальная инъекция. На роговице дефект эпителия в виде древовидных поражений, оканчивающихся «терминальными луковицами», распространяясь глубже базальной мембраны, сливаясь между собой, образуют географические поражения. Зубчатые или географические границы дефекта отличают ГК от гладких границ при нейротрофическом кератите. В участках древовидных или географических поражений эпителия в 80% случаев наблюдается снижение чувствительности. Интактные зоны роговицы сохраняют нормальную чувствительность. При ГК на фоне опоясывающего герпеса имеется почти полная анестезия роговой оболочки [5;6;23;24;26].

Аденовирусный (эпидемический) кератитоконъюнктивит развивается на фоне аденовирусного конъюнктивита на 7-10 день от начала заболевания. При осмотре выявляется отек полулунной складки и слезного мясца. Отек века и связанный с ним воспалительный птоз часто наблюдаются только в преимущественно пораженном глазу. Серозно-фибринозный, иногда слизисто-гнойный экссудат, покраснение и отек, вплоть до хемоза, конъюнктивы глазного яблока и конъюнктивы века с фолликулярной реакцией. Формируются петехии и субконъюнктивальные кровоизлияния. В случае острого геморрагического конъюнктивита могут отмечаться обширные эпибульбарные и тарзальные кровоизлияния. На роговице формируются мелкие эпителиальные инфильтраты, которые, прогрессируя, остаются отдельными или сливаются в субэпителиальные «монетовидные» очаги-поражения. Чувствительность роговицы при этом не затрагивается, что отличает ЭКК от герпетического поражения роговицы.

При локализации инфильтратов в пределах зрительной оси, отмечается снижение остроты зрения. «Монетовидные» помутнения обычно регрессируют в течение нескольких недель, но могут сохраняться годами, вызывая неправильный астигматизм [7-9;27;38;41;42;59;162].

Грибковый кератит

Клиническая картина ГрК зависит от вида возбудителя. В клинической микологии выделяют две основные группы грибов – плесневые (гифальные, или нитчатые) и дрожжевые. Из них около 70 видов могут вызывать поражения роговицы. Наиболее часто среди нитчатых грибов, вызывающих ГрК, встречаются представители родов Fusarium, Aspergillus (светлоокрашенные, или непигментированные, или гиалогифомицеты) и представители рода Curvularia (темноокрашенные, или пигментированные, или феогифомицеты). Наиболее частым родом дрожжеподобных грибов, вызывающих ГрК, является род Candida. В отличие от БК, грибковая инфекция развивается медленно. Клинические проявления отсрочены на

10–20 дней, происходит репликация грибов до их обнаружения организмом хозяина. При поражении грибами рода Fusarim, клинические процессы могут протекать быстрее.

В начале заболевания дефект эпителия может иметь древовидную форму, что требует дифференциальной диагностики с ГК. Течение заболевания волнообразное - на фоне улучшения состояния роговицы, в отсутствии антимикотической терапии, наступает внезапное ухудшение — увеличивается площадь инфильтрата и его глубина, появляется и нарастает гипопион.

Клиническая картина ГрК зависит от вида гриба, но есть общие признаки, характерные для большинства грибов: фестончатые зазубренные края дефекта, выступающий, сухой, крошковидный или творожистый структурированный вид инфильтратов и некротических масс (представляют собой фрагменты клеток, спор и мицелия грибка), сателлитные (или отсевные) инфильтраты, изменения цвета зоны поражения на любой цвет, кроме белого и желтого. Реже встречаются отложения экссудата на эндотелии, формирование иммунных колец (кольцо Wesseley) в роговице. Гипопион пирамидальной или куполообразной формы, что может привести к значительному повышению внутриглазного давления и вероятности дальнейшего хирургического вмешательства.

В завершающей стадии происходит отторжение инфильтрата (секвестра роговицы) проросшим грибком. На месте поражения остается интенсивное помутнение [10;11;12;29].

Акантамебный кератит. Acanthamoeba вызывает кератит с волнообразным течением, который при отсутствии ранней диагностики и адекватного лечения может привести к серьезным нарушениям зрения, вплоть до слепоты. Почти у всех пациентов отмечается боль, покраснение глаза, светобоязнь, снижение зрения, слезотечение и ощущение инородного тела. Сильная боль, непропорциональная клиническим проявлениям, считается характерной для АК, но ее отсутствие не исключает данный диагноз.

Заболевание развивается в несколько стадий: на ранних стадиях изменения эпителия роговицы сменяется поражением поверхностных слоев стромы, затем более глубоких ее слоев и, наконец, патогномоничным кольцевым инфильтратом. Процесс занимает от нескольких недель до нескольких месяцев. Клинические проявления могут быть разнообразными, часто ранние стадии заболевания ошибочно диагностируются как вирусный кератит, а поздние - как бактериальный или грибковый кератит.

Ранние проявления болезни включают точечную эпителиопатию, эпителиальные или субэпителиальные инфильтраты, периневрaльные инфильтраты и возникают в течение месяца от начала заболевания. Через 1-2 месяца в процесс вовлекается строма. Лимбиты встречаются как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Язва, передний увеит,

гипопион, эндотелиальный отек или отек роговицы развиваются на поздних стадиях заболевания [13;14;48].

Неинфекционный кератит.

Краевой кератит (периферический язвенный кератит)

Клинически регистрируются серо-белые инфильтраты в форме полумесяца, локализующиеся по периферии роговицы с формированием эпителиального дефекта с последующим истончением стромы. Увеличение площади изъязвления происходит концентрически. По мере клинического прогрессирования происходит углубление язвенного дефекта вплоть до перфорации, которая может самопроизвольно закрыться. Возможно формирование нескольких отдельных очагов, которые сливаются в один очаг. Возможно развитие ассоциированного лимбита, склерита, ирита и иридоциклита. В проекции периферической инфильтрации с/без поражением стромы развивается васкуляризация роговицы. В исходе формируется краевое помутнение роговицы с васкуляризацией [15;16;49].

Нейротрофический кератит

Пациенты с НК редко жалуются на глазные симптомы, наиболее частой причиной обращения к офтальмологу в этой группе больных является снижение остроты зрения. Лагофтальм может указывать на поражение седьмой пары черепно-мозговых нервов, что приводит к развитию ксероза роговицы и влияет на клиническое прогрессирование НК. Птоз может указывать на вовлечение в процесс третьей пары черепно-мозговых нервов. Клинические признаки изменения конъюнктивы у пациентов НК встречаются редко, несмотря на наличие эпителиальных дефектов роговицы - отек бульбарной конъюнктивы с формированием параллельных конъюнктивальных складок связанные с нарушением слезопродукции. Наличие выраженной воспалительной реакции, наличие отделяемого в нижнем своде может указывать на присоединение вторичной инфекции.

Дефекты эпителия роговицы, их локализация и распространенность свидетельствуют о степени тяжести НК, а также о его прогрессировании. Чаще всего изменения роговицы локализуются в центральной зоне, и, по мере ухудшения состояния переходят от поверхностной точечной к тотальной эпителиоопатии. Возникшие в процессе течения НК другие роговичные изменения, такие, как неоваскуляризация и образования помутнений, могут свидетельствовать о предыдущих острых воспалительных процессах. Наличие задних синехий может быть признаком предшествующего герпетического увеита или кератоувеита.

Обнаружение при биомикроскопии в передней камере клеточной реакции и наличия фибрина или гипопиона в её влаге, может свидетельствовать о развитии нейровоспалительных иритов, передних увеитов и присоединении сопутствующей инфекции [17;56;57].

Кератит при синдроме «сухого глаза»

Медленно прогрессирующее заболевание, проявляется дискомфортом и ощущением инородного тела, покраснением и иногда светобоязнью. Гиперемия конъюнктивы легкая или вовсе отсутствует. На роговице регистрируется точечная эпителиопатия (от единичной до тотальной), возможно формирование микро- и макроэррозий. В более поздних стадиях формируются нити из отмерших эпителиальных клеток и слизи, прикрепленные одним концом к роговице и подвижные при мигании**.** У основания нити можно обнаружить небольшой дефект эпителия, окрашивающийся флюоресциином. Редко возникает отек и инфильтрация стромы [18;21;54;58].

Осложнения кератитов.

Частота развития и структура осложнений кератитов зависят от этиологической формы, длительности и тяжести течения, адекватности диагностики и лечения.

Возможными осложнениями кератита являются:

- развитие язвы роговицы с перфорацией/расплавлением роговицы;
- формирование передних синехий;
- формирование задних синехий вплоть до окклюзии зрачка;
- формирование прехрусталиковых мембран вплоть до секклюзии зрачка;
- рубеоз (неоваскуляризация) радужки, гифема;
- вторичная офтальмогипертензия и глаукома (с преангулярным, ангулярным, зрачковым или злокачественным блоком), неоваскулярная глаукома;
- осложненная катаракта;
- гипотония и субатрофия глаза;

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза (A 01.26.001) всем пациентам с кератитом для установления или уточнения диагноза [4;32;60;64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

1. *Жалобы на слезотечение, светобоязнь, чувство «инородного тела», боль, покраснение и отек век, покраснение глаза, снижение остроты зрения.*
2. *При инфекционном кератите:* ***бактериальный кератит —*** *основные жалобы на*

боль, отделяемое; ***герпетический кератит*** *- боль, светобоязнь, затуманенное зрение, ощущение рези в глазу;* ***аденовирусный кератит*** *— ощущение инородного тела, светобоязнь, затуманенное зрение;* ***грибковый кератит*** *- снижение остроты зрения, светобоязнь, боль, длительность течения;* ***акантамебный кератит*** *— выраженная боль, не соответствующая клинической картине, длительность и волнообразность течения.*

3. *При неинфекционном кератите:* ***краевой кератит (периферическкий язвенный кератит*** *- светобоязнь, слезотечение;* ***нейротрофический кератит —*** *из-за отсутствия чувствительности основные жалобы на снижение остроты зрения, покраснение глаза;* ***кератит при синдроме «сухого глаза»*** *- дискомфорт, ощущение инородного тела, иногда светобоязнь.*
4. *При опросе следует обращать внимание на начало заболевания - острое или постепенное; что предшествовало началу заболевания: травма, ношение контактных линз, хирургические вмешательства на органе зрения, длительный прием и инстилляция лекарственных препаратов (особенно антибактериальных и глюкокортикоидов), сезонность. Наличие предшествующих заболеваний глаз в анамнезе - впервые возникло заболевание или это рецидив. Если рецидив - какое лечение получал ранее.*
5. *Наличие/ отсутствие операций и травм органа зрения.*
6. *Аллергоанамнез. Для детей — и/или аллергоанамнез родителей.*
7. *Следует уточнить наличие общих заболеваний, установленных специалистами, особенно сопровождающиеся нейротрофическими нарушениями области глаз и его придаточного аппарата, иммунодефицитными состояниями, приемом иммуносупрессивных лекарственных препаратов.*

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование не рекомендуется.

· **Рекомендуется** направлять к профильным специалистам (врач-терапевт, врач-ревматолог, врач-дерматовенеролог, врач-пульмонолог, врач-фтизиатр, врач-оториноларинголог, врач-инфекционист, врач-гастроэнтеролог, врач-педиатр) за консультацией пациентов с сопутствующими системными заболеваниями с целью уточнения системных и синдромных заболеваний, что важно для дальнейшей тактики лечения пациента [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *выбор профиля специалиста определяется в зависимости от предполагаемого или наличия у пациента системного или синдромного заболевания и риска системных осложнений.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Назначение дополнительных методов лабораторной диагностики проводится с целью уточнения диагноза, выявления системных и синдромных заболеваний, ассоциированных с кератитом, что важно для дальнейшей тактики лечения пациента. Решение о выборе и назначении дополнительных лабораторных методов исследования принимается по результатам базового обследования врачом-офтальмологом и/или специалистами другого профиля (врач-ревматолог, врач-дерматовенеролог, врач-аллерголог-иммунолог, врач-пульмонолог, врач-терапевт, врач-педиатр, врач-гематолог, врач-оториноларинголог, врач-уролог, врач-акушер-гинеколог).

Рекомендуется проведение лабораторного исследования A26.25.001 Микроскопическое исследование отделяемого конъюнктивы на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [55;135;161-164].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** взятие мазка или соскоба с поверхности роговицы и конъюнктивы всем пациентам с инфекционным (бактериальным, грибковым) кератитом с целью определения этиологии заболевания, определения вида патогенного микроорганизма и его чувствительности к противомикробным препаратам [55;135;161-164]**.**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза и повторных обследований:

- **Рекомендуется** визометрия всем пациентам с кератитом с целью выявления снижения остроты зрения и возможности её коррекции после выздоровления [2;56].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** рефрактометрия или определение рефракции с помощью набора пробных линз всем пациентам с кератитом при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью определения максимально корригированной остроты зрения для точной оценки тяжести зрительных расстройств [2;56].

Комментарии: *возможность проведения рефрактометрии определяется локализацией и протяженностью поражения роговицы, а также распространением инфекционного процесса на глубже лежание отделы глаза.*

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** наружный осмотр глаза всем пациентам с кератитом с целью выявления изменений кожи лица, век, наличия отеков, асимметрий, сопутствующих кератиту [2;17;56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** биомикроскопия глаза всем пациентам с кератитом с целью выявления признаков воспаления, оценки прозрачности оптических сред, а также наличия осложнений кератита в переднем отделе глаза и стекловидном теле [2;56].
- **Рекомендуется** биомикроскопия глазного дна (офтальмоскопия) в условиях медикаментозного мидриаза пациентам с кератитом с целью выявления признаков воспаления сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва и/или наличия осложнений кератита в заднем отделе глаза при подозрении на данные изменения [2;56].

Комментарии:

Важно помнить, что до фармакологического расширения зрачка нужно оценить глубину передней камеры.

Пациенты с аденовирусным кератитом/кератоконъюнктивитом являются контагеозными и представляют опасность заражения аденовирусной инфекцией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** определение дефектов поверхности роговицы и проведение флюоресцеиновой инстилляционной пробы всем пациентам с кератитом с целью определения площади и глубины дефектов поверхности роговицы, а также риска развития осложнений, таких, как перфорации роговицы [2;17;56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** офтальмотонометрия всем пациентам с кератитом с целью диагностики отклонений ВГД от нормы (гипотония, офтальмогипертензия) [2;56].

Комментарии: *Офтальмотонометрия выполняется пальпаторно с целью минимального травматического воздействия на передний отдел глаза при кератите.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (оптическая когерентная томография (ОКТ)) пациентам с кератитом с целью количественной и качественной оценки изменений роговицы [61-64].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование глазного яблока (В-сканирование)

пациентам с кератитом для оценки внутриглазных изменений при недостаточной прозрачности оптических сред, а также для выявления изменений в орбите и ультразвуковое сканирование переднего отдела глаза для оценки состояния цилиарного тела [65].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**
- **Рекомендуется:** Проведение прямой конфокальной биомикроскопии роговицы [165-171].

Комментарии: *Возможность выполнения прямой конфокальной биомикроскопии роговицы зависит от состояния переднего отдела глаза, технического оснащения лечебного учреждения и наличия квалифицированного исследователя.*

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

2.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями органа зрения, характеризующимися синдромом «красного глаза»: острым конъюнктивитом, острым приступом глаукомы, острым иридоциклитом, а также с первичной дистрофией роговицы.

2.6 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение кератоэстезиометрии для определения наличия/отсутствия чувствительности роговицы у пациентов с подозрением на нейротрофический кератит [17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** постановка теста Ширмера для определения показателей слезопродукции у пациентов с подозрением на кератит при синдроме «сухого глаза» и нейротрофический кератит [19;20;50].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения – элиминация возбудителя, купирование активного воспаления на основе локального и системного применения лекарственных препаратов, достижение клинического выздоровления и/или длительной, желательно нефармакологической ремиссии, сохранение зрительных функций.

Тактика лечения определяется этиологией воспалительного процесса, риском развития осложнений кератита и снижения зрительных функций, наличием ассоциированной системной и синдромной патологии и сопутствующих заболеваний.

Лечение кератита осуществляется врачом-офтальмологом, при наличии ассоциированного системного или синдромного заболевания – в тесном контакте с профильными специалистами (врачом-ревматологом, врачом-дерматовенерологом, врачом-аллергологом-иммунологом, врачом-акушером-гинекологом, врачом-урологом и др.).

Специалисты общего профиля, в соответствии с установленными этиологическими причинами, проводят терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению основного заболевания, осуществляют мониторинг соматического состояния пациентов и нежелательных явлений системной терапии.

Пациенты (родители пациентов) должны быть проинформированы о достоинствах и возможных побочных эффектах терапии.

• **Рекомендуется** местное назначение S01A - противомикробные препараты взрослым и детям соответственно инструкции: S01AE фторхинолоны (офлоксацин** в соответствии с инструкцией применяется у детей с 1 года, ципрофлоксацин** в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 0, левофлоксацин** в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 1 года; S01AA антибиотики (нетилмицин в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 3 лет; тобрамицин в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 2 мес.); S01AA Антибиотики (тетрациклин** в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 8 лет); S01AA Антибиотики (эритромицин в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 0); хлорамфеникол в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 4 недель от рождения; S01AA20 Антибиотики в комбинациях с другими средствами (Колистемитат натрия+Тетрациклин+Хлорамфеникол в соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 8 лет) пациентам с кератитом (бактериальным, грибковым, акантамебным) или при подозрении/профилактике вторичной бактериальной инфекции при кератите другой этиологии с антибактериальной целью [55;56;66;75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная терапия антибиотиками рекомендуется в качестве этиотропной терапии для лечения бактериального, грибкового, акантамебного кератита или при*

подозрении/профилактике вторичной бактериальной инфекции при кератите другой этиологии с антибактериальной целью.

*Сведения о способе применения лекарственного препарата, дозе и длительности его приема: офлоксацин** по 1-2 капли раз в 4-6 часов, ципрофлоксацин** по 1-2 капли раз в 4 часа, левофлоксацин** по 1-2 капли каждые 2 часа до 8 раз в сутки. Курс лечения может продолжаться 5-10 дней [67-80].*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата, дозе и длительности его приема: нетилмицин по 1-2 капли 3 раза в сутки, тобрамицин** по 1-2 кап. каждые 4 часа. Курс лечения может продолжаться 5-10 дней [67-80].*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата дозе и длительности его приема: тетрациклин**, глазная мазь, по 0,5-1 см 2-3 раза в день. Курс лечения может продолжаться 5-7 дней [67-80].*

Сведения о способе применения лекарственного препарата эритромицин, глазная мазь, дозе и длительности его приема: по 0,5-1 см от 1 раза до 3 раза в день. Курс лечения может продолжаться 5-10 дней [67-80].

Сведения о способе применения лекарственного препарата хлорамфеникол, дозе и длительности его приема: по 1 капле каждые 3–4 раза в день. Курс лечения может продолжаться 5-10 дней [67-80].

*Сведения о способе применения лекарственного препарата колистемитат натрия+ тетрациклин+хлорамфеникол**, глазная мазь, дозе и длительности его приема: по 0,5-1 см от 3-4 раз в день. Курс лечения может продолжаться 5-10 дней [67-80].*

• **Рекомендуется** назначение противомикробных препаратов для местного применения S01AX – другие противомикробные препараты (пиклоксидин; бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний) взрослым и детям (в соответствии с инструкциями) с бактериальным, грибковым, акантамебным кератитом или при подозрении/профилактике вторичной бактериальной инфекции при кератите другой этиологии с антибактериальной целью [84-88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная антисептическая терапия рекомендуется в качестве этиотропной терапии для лечения бактериального, грибкового, акантамебного кератита или при подозрении/профилактике вторичной бактериальной инфекции при кератите другой этиологии с антисептической целью.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата пиклоксидин, дозе и длительности его приема: по 1 капле от 2 до 6 раз/сут для взрослых и по 1 кап 6 раз/сут для детей. Курс лечения может продолжаться 10 дней [84-88].

Сведения о способе применения лекарственного препарата бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, дозе и длительности его приема: инстилляции по 1-2 капле 4-6 раз/сут. Курс лечения может продолжаться 5-14 дней [84-88].

- **Рекомендуется** назначение противовирусных препаратов (S01AD противовирусные препараты) интерферон альфа-2b+дифенгидрамин*; #*картофеля побегов сумма полисахаридов взрослым и детям (в соответствии с инструкциями) с инфекционным (герпетическим, аденовирусным) кератитом с противовирусной целью [89-96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная противовирусная терапия рекомендуется в качестве этиотропной терапии для лечения инфекционного кератита (герпетического, аденовирусного) с противовирусной целью.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата интерферон альфа-2b+дифенгидрамин, дозе и длительности его приема: по 1-2 капле 6-8 раз/сут. По мере купирования воспалительного процесса число инстилляций снижается до 2-3 раз/сут. Курс лечения – до исчезновения симптомов заболевания [88-99].

Сведения о способе применения лекарственного препарата #картофеля побегов сумма полисахаридов, дозе и длительности его приема: по 2 капли 4 раза в день с интервалом 2 часа. Курс лечения – до 15 дней [88-99;162].

Рекомендуется назначение противовирусного средства для местного применения (S01AD03) ацикловир** взрослым и детям (в соответствии с инструкциями) с инфекционным кератитом (герпетическим) с противовирусной целью [101-110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная противовирусная терапия рекомендуется в качестве этиотропной терапии для лечения пациентам с инфекционным кератитом (герпетической) с противовирусной целью.*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата ацикловир**, глазная мазь, дозе и длительности его приема: взрослым, детям по 1 см 5 раз в день. Курс лечения проводится до заживления + 3 дня после заживления* [102-110].

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикостероидов для местного применения (S01BA Кортикостероиды) (дексаметазон 0,1% согласно инструкциям по применению противопоказан детям до 6 лет, фторметолон 0,1%, глазные капли в соответствии с инструкцией применяются у детей с 2 лет) взрослым и детям (в соответствии с инструкциями) с периферическим (краевым) кератитом с противоаллергической и противовоспалительной целью [81-82;113-133].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Комментарии:** *Местная противовоспалительная терапия является этиотропным лечением у пациентов с периферическим (краевым) кератитом, а также при выраженной воспалительной реакции при кератите другой этиологии.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата дексаметазон 0,1%, дозе и длительности его приема: Согласно инструкциям: по 1-2 капли 4-5 раз в сутки в течение 2 дней, в дальнейшем препарат применяют по 1-2 капли 3-4 раза в сутки в течение 4-6 дней. Детям в возрасте от 6 до 12 лет по 1 капле 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней. [113-133].

Сведения о способе применения лекарственного препарата фторметолон 0,1%, дозе и длительности его приема: по 1-2 кап 2-4 раза в день до уменьшения/исчезновения явлений воспаления. Курс лечения - не более 3 недель [113-133].

При использовании глюкокортикостероидов для местного применения необходим контроль внутриглазного давления с целью профилактики его повышения и контроль состояния переднего отдела глаза (толщины роговицы) с целью избежания развития осложнений [113-133].

Рекомендуется назначение в виде глазных капель нестероидных противовоспалительных препаратов (S01BC НПВП) взрослым пациентам с кератитом с противовоспалительной целью (#диклофенак** 0,1%, противопоказан пациентам до 18 лет) [43;83;100;134;135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Сведения о способе применения лекарственного препарата #диклофенак**0,1%, дозе и длительности его приема: по 1 капле 4 раза/сут. Курс лечения может продолжаться от 3 до 4 недель* [43;83;100;134;135].

Рекомендуется назначение в виде глазных капель нестероидных противовоспалительных препаратов (S01BC НПВП) (бромфенак 0,09%, противопоказан пациентам до 18 лет) взрослым пациентам с кератитом с противовоспалительной целью [43;83;100;134;135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная терапия НПВП рекомендуется в качестве симптоматической терапии для лечения кератита с выраженными явлениями воспаления.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата бромфенак 0,09%, дозе и длительности его приема: инстилляции по 1 капле в 1-2 раза в день от 1 до 2 недель [134;135].

Рекомендуется назначение в качестве местной противогрибковой терапии противогрибкового средства (J02AA01) #амфотерицин Б** (0,15% раствор) взрослым и детям с грибковым кератитом *[136-143]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Сведения о способе применения лекарственного препарата #амфотерицин В** (0,15% раствор), дозе и длительности его приема для взрослых и детей: #амфотерицин В**, р-р (1,5—3,0 мг в 1 мл водного р-ра), в конъюнктивальный мешок по 1 капле 4—6 р/сут, 10—15 сут. Местное применение ЛС сочетают с субконъюнктивальным введением противогрибковых препаратов (их изготовляют ex tempore): #Амфотерицин В**, р-р (0,1—0,5 мг в 0,5 мл воды для инъекций), субконъюнктивально 1 р/сут, 10—15 сут. [136-143, 177].*

Рекомендуется назначение в качестве местной противогрибковой терапии противогрибкового средства (J02AC01) #флуконазол** (0,2% раствор) взрослым и детям с грибковым кератитом*[136-143;174-176]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Сведения о способе применения лекарственного препарата #флуконазол** (0,2% раствор), дозе и длительности его приема для взрослых и детей: инстилляции #флуконазола**, 0,2% р-р в конъюнктивальный мешок по 1 капле 4—6 р/сут, 10—15 сут [136-143, 174-176].*

Рекомендуются назначение в качестве местной противогрибковой терапии местного антисептического средства (D08AC02) #хлоргексидин** (0,02% раствор) взрослым и детям с грибковым кератитом*[136-143]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при отсутствии официнальной глазной формы, применяется приготовлением ex temporae, путем разведения 0,05% водного раствора #хлоргексидин** до 0,02% раствора (физиологическим раствором в соотношении 2:3) [136-143, 178].*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата #хлоргексидин** (0,02% раствор), дозе и длительности его приема: инстилляции в глаз #хлоргексидин**, 0,02% р-р по 1 капле 5—6 р/сут, 10—20 сут. [136-143, 178].*

Рекомендуется назначение препаратов для лечения заболеваний глаз других (S01XA) репарации тканей стимулятора гликозаминогликана сульфатированного взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с неинфекционным кератитом для ускорения процесса эпителизации роговичного дефекта [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Инстилляции гликозаминогликана сульфатированного назначаются для ускорения процесса эпителизации роговичного дефекта [144-145].*

Сведения о способе применения лекарственного препарата гликозаминогликана сульфатированного, дозе и длительности его приема: глазные капли - инстилляции по 1-2

капли 4-5 раз в день в течение 1 месяца.

Рекомендуется назначение препаратов для лечения заболеваний глаз других (S01XA12) репарации тканей стимулятора декспантенол взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с неинфекционным кератитом для ускорения процесса эпителизации роговичного дефекта [144-145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Инстилляции декспантенола назначаются для ускорения процесса эпителизации роговичного дефекта [150-151].*

Сведения о способе применения лекарственного препарата декспантенола, дозе и длительности его приема: глазные капли - инстилляции по 1 капле 4 раза в день, а также 1 капле перед сном [144-145].

- **Рекомендуется** назначение офтальмологического средства (S01KA02) гипромеллоза** взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с кератитом при синдроме «сухого глаза» с целью купирования симптомов «сухого глаза» или при кератитах другой этиологии, сопровождающихся нарушением слезопродукции [144-145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарии: *Инстилляции гипромеллозы** назначаются для протезирования прекорнеальной слезной пленки и ускорения процесса эпителизации роговичного дефекта [144-145].*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата гипромеллоза**, дозе и длительности его приема: глазные капли - инстилляции по 1 или 2 капли 4–8 раз в сутки в нижний конъюнктивальный мешок, при необходимости по 1 или 2 капле каждый час. Курс лечения — не менее 2–3 нед. [144-145]. У детей до 18 лет препарат следует применять только, если ожидаемая польза превышает возможный риск.*

Рекомендуется назначение иммунодепрессанта циклоспорин (S01XA) взрослым пациентам с кератитом при синдроме «сухого глаза» с противовоспалительной целью при неэффективности слезозаместительной терапии [18;21;54;58].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**
- **Комментарии:** *Инстилляции циклоспорина назначаются в качестве этиотропной терапии при неинфекционном кератите (кератит при синдроме «сухого глаза»), при неэффективности слезозаместительной терапии [18;21;54;58].*

  Сведения о способе применения лекарственного препарата циклоспорин, дозе и длительности его приема: глазные капли - инстилляции по 1 капле 1-2 раза/сут. Курс лечения не менее 2 мес. [18;21;54;58].

Комментарии: *Назначение всех препаратов осуществляется с учетом возрастных ограничений согласно инструкции.*

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов, обладающих мидриатическим действием (тропикамид**, фенилэфрин, атропин** (атропин** противопоказан до 7 лет), при недостаточной эффективности инстилляций - #субконьюнктивальных инъекциях (фенилэфрин - в возрасте старше 18 лет, атропин** - в возрасте старше 7 лет) взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с кератитом, осложненным увеальными явлениями, при риске или тенденции к формированию задних синехий для предотвращения их образования, развития зрачкового блока и повышения ВГД [146-149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Сведения о способе применения лекарственного препарата фенилэфрин, дозе и длительности его приема: фенилэфрин применяется при кератите с явлениями иридоциклита для предотвращения развития и разрыва уже образовавшихся задних синехий и для снижения экссудации в переднюю камеру глаза в виде инстилляций по 1 капле 2-3 раза в сутки, при недостаточной эффективности у взрослых – #субконъюнктивально 1% раствор по 0,2 мл однократно [152-155;172;173]. Детям применение фенилэфрина противопоказано.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата фенилэфрин: #под конъюнктиву вводится 0,1% раствор фенилэфрина 0,2 мл однократно.

*Сведения о способе применения лекарственного препарата атропин**, дозе и длительности его приема: пациентам старше 7 лет #субконъюнктивально 0,1 % раствор вводят в дозе 0,2–0,5 мл* [172;173]. *Инстилляции 1% раствора пациентам старше 7 лет проводят по 1-2 капли 2-3 раза с интервалом 6 часов.*

- **Рекомендуется** назначение местной и системной гипотензивной терапии взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с кератитом при повышении ВГД (глазной гипертензии) обусловленном пре- и/или трабекулярной ретенцией оттоку внутриглазной жидкости с целью нормализации внутриглазного давления [146-149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *местная терапия назначается в виде монотерапии, или, при недостаточной эффективности, в виде комбинаций препаратов. Препаратами выбора являются ингибиторы карбоангидразы (#бринзоламид 1%, дорзоламид**2%), бета-адреноблокаторы (тимолол**0,25%, 0,5%, #бетаксолол 0,5%), симпатомиметики для лечения глаукомы (бримонидин 0,15%,0,2%).*

*Сведения о способе применения лекарственного препарата #бринзоламид 1% (противопоказан детям), дорзоламид**2%, дозе и длительности его приема: по 1 капле в пораженный глаз (или глаза) 3 раза в сутки, продолжительность не более 1-2 месяцев.*

Сведения о способе применения лекарственного препарата бримонидин 0,15%,0,2%, дозе и длительности его приема: по 1 капле 3 раза в сутки с интервалом между введениями около 8 ч. В соответствии с инструкцией применяется применяется у детей с 2 лет, и массой тела более 20 кг.

Сведения о способе применения лекарственного препарата #бетаксолол 0,5%, дозе и длительности его приема: у пациентов старше 18 лет по 1-2 капли 2 раза в день, продолжительность не более 1-2 месяцев.

Возможно назначение системной антибактериальной терапии (группа АТХ J01) взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с целью купирования бактериального процесса при кератите [2;141;142].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение системной противогерпетической терапии (J05AB) взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с целью купирования вирусного процесса при кератите герпетической этиологии или при подозрении на активацию герпесвирусной инфекции при кератите другой этиологии [150-153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Возможно назначение системной терапии НПВП взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) с целью купирования воспаления и болевого синдрома при кератите [154-159].

У пациентов, получающих НПВП необходим мониторинг возможных нежелательных явлений: поражение желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, аллергические реакции, гепатотоксичность, гематотоксичность и другие.

- **Рекомендуется** системная противогрибковая терапия (J02AC) кератита грибковой этиологии или при подозрении на присоединение грибковой инфекции при кератите другой этиологии взрослым и детям (в соответствии с инструкцией) [136-143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *системная противогрибковая терапия не может рассматриваться в качестве монотерапии при лечении кератита грибковой этиологии из-за достижения низких концентраций в тканях роговицы.*

При длительном назначении системной терапии необходим контроль за возможными побочными эффектами в связи с возможными нефро- и гепатотоксичностью данных препаратов.

 # в РФ у большинства противогрибковых препаратов для системного применения препаратов в официальных инструкциях отсутствуют показания к лечению офтальмомикозов. Рекомендуется назначение препаратов при поражении глубоких слоев стромы роговицы и тяжелом течении заболевания [136-143].

3.2 Хирургическое лечение

Показанием к хирургическому лечению кератита является длительно незаживающее изъязвление, не поддающееся консервативной терапии.

- **Рекомендуется** покрытие амниотической мембраной [160-161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** решение вопроса о возможности оптико-реконструктивных хирургических вмешательствах на органе зрения в отдаленный период в исходе кератита с низкими зрительными функциями, развитием отдаленных осложнений с целью достижения максимальной остроты зрения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется соблюдение санитарно-гигиенических норм поведения среди взрослого и детского населения в целях профилактики кератита.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Неотложная медицинская помощь осуществляется в амбулаторных и стационарных условиях.

Этапы оказания медицинской помощи

1. Первая медицинская помощь
2. Амбулаторно-поликлиническая
3. Стационарная

Медицинские показания к госпитализации в медицинскую организацию

Плановая госпитализация осуществляется при необходимости проведения консервативной терапии под постоянным наблюдением врача-офтальмолога, при угрозе развития осложнений, невозможности выполнить лечение амбулаторно, а также для проведения хирургического лечения кератита.

Основания выписки пациента из медицинской организации: завершение этапа оказания специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В настоящее время благодаря раннему выявлению и современным методам медикаментозного и хирургического лечения прогноз кератита у большинства пациентов благоприятный. Прогноз во многом определяется этиопатогенетической формой заболевания.

Предикторами хорошего функционального прогноза являются легкое течение воспалительного процесса в глазу, а также своевременное назначение местной и системной терапии.

Предикторами низкого функционального прогноза являются: тяжелое течение или персистирующая активность и развитие осложнений кератита, резистентность к проводимой терапии, длительное течение заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена визометрия	Да/Нет
2.	Выполнена биомикроскопия глаза	Да/Нет

3.	Выполнена биомикроскопия глазного дна и/или офтальмоскопия в условиях мидриаза	Да/Нет
4.	Выполнена офтальмотонометрия	Да/Нет
5.	Назначено медикаментозное лечение	Да/Нет

Список литературы.

1. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Varu DM, Musch DC, Dunn SP, Mah FS., American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2019 Jan;126(1):P1-P55.
2. Нероев В.В., Салмон Д.Ф. Клиническая офтальмология Кански. Систематизированный подход. Девятое издание. Медицинское информационное агенство.- 2023 — 1028 С.
3. Gilani CJ, Yang A, Yonkers M, Boysen-Osborn M. Differentiating Urgent and Emergent Causes of Acute Red Eye for the Emergency Physician. West J Emerg Med. 2017 Apr;18(3):509-517.
4. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. Ophthalmology. 2017 Nov;124(11):1678-1689.
5. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea 2001;20:1–13.
6. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral anti- viral prophylaxis. Arch Ophthalmol. 2010;128:1178–83.
7. Adhikary AK, Banik U. Human adenovirus type 8: the major agent of epidemic keratoconjunctivitis (EKC) J Clin Virol. 2014;61:477–86. doi:10.1016/j.jcv.2014.10.015.
8. Zhang L, Zhao N, Sha J, et al. Virology and epidemiology analyses of global adenovirus-associated conjunctivitis outbreaks, 1953-2013. Epidemiol Infect. 2016:1–12. doi: 10.1017/S0950268815003246
9. Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. Cornea. 2006;25:199–202. doi: 10.1097/01.ico.0000170693.13326.fb.
10. Keay L., Gower E., Iovieno A., Oechsler R., Alfonso E., Matoba A., Colby K., Tuli S., Hammersmith K., Cavanagh D., Lee S., Irvine J., Stulting R., Mauger T., Schein O. (). Clinical and Microbiological Characteristics of Fungal Keratitis in the United States, 2001–2007: A Multicenter Study. Ophthalmology. 2011;118(5):920-926.
11. Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton MJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. Lancet Infect Dis. 2021 Mar;21(3):e49-e57. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5.
12. Vemuganti G., Garg P., Gopinathan U., Naduvilath T., John R., Buddi R., Rao G. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. Ophthalmology. 2002;109(8):1538-1546. 10.1016/s0161-6420(02)01088-6.

13. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite. 2015;22:10. doi: 10.1051/parasite/2015010. Epub 2015 Feb 18.

14. Raghavan A, Rammohan R. Acanthamoeba keratitis – A review. Indian J Ophthalmol. 2024 Apr 1;72(4):473-482. doi: 10.4103/IJO.IJO_2627_23. Epub 2024 Mar 8

15. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. J Ophthalmol. 2017;2017:7298026.

16. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. Curr Opin Ophthalmol. 2000 Dec;11(6):468-71.

17. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Geerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudouin C. Neurotrophic keratopathy. Prog Retin Eye Res. 2018 Sep;66:107-131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003. Epub 2018 Apr 23.

18. Leonardi A, Flamion B, Baudouin C. Keratitis in Dry Eye Disease and Topical Ciclosporin A. Ocul Immunol Inflamm. 2017 Aug;25(4):577-586. doi: 10.1080/09273948.2016.1276933. Epub 2017 Feb 1.

19. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20.

20. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20.

21. Pearlman E, Sun Y, Roy S, Karmakar M, Hise AG, Szczotka-Flynn L, Ghannoum M, Chinnery HR, McMenamin PG, Rietsch A. Host defense at the ocular surface. Int Rev Immunol. 2013 Feb;32(1):4-18.

22. Gurnani B, Kaur K. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 11, 2023. Bacterial Keratitis.Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. Cornea. 1999 Mar;18(2):144-54. Doi: 10.1097/00003226-199903000-00002.

23. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. Br J Ophthalmol. 1985;69(1):2–6.

24. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea. 2001;20(1):1–13.

25. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. Clin Exp Ophthalmol. Epub 2016 Jun 8.

26. Freyler H., Sehorst W. The fate of corneal infiltrations in cases of epidemic keratoconjunctivitis. A follow-up study over two and a half years. Wien. Klin. Wochenschr. 1976;88:341–343.

27. Kalkanci A., Ozdek, S. Ocular Fungal Infections. Current Eye Research. 2010;36(3):179-189.

28. Sudan R., Sharma Y.R. Keratomycosis: Clinical diagnosis, Medical and Surgical Treatment. JK Science. 2003;5(1):3-10.

29. Gopinathan U., Sharma S., Garg P., Rao G.N. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis, and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. Indian J Ophthalmol. 2009; 57(4):273–279.

30. Panjwani N. Pathogenesis of acanthamoeba keratitis. Ocul Surf. 2010;8:70–9. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70071-x.

31. Michalek M, Sönnichsen FD, Wechselberger R, Dingley AJ, Hung CW, Kopp A, et al. Structure and function of a unique pore-forming protein from a pathogenic acanthamoeba. Nat Chem Biol. 2013;9:37–42. doi: 10.1038/nchembio.1116.

32. Kate A, Basu S. Systemic Immunosuppression in Cornea and Ocular Surface Disorders: A Ready Reckoner for Ophthalmologists. Semin Ophthalmol. 2022 Apr 03;37(3):330-344

33. McKibbin M, Isaacs JD, Morrell AJ. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-7. Br J Ophthalmol. 1999 Aug;83(8):941-3

34. P. Parmar et al. Microbial keratitis at extremes of age. Cornea. 2006.Vol. 25, № 2. P. 153-158.

35. Астахов Ю.С., Скрябина Е.В., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н. Диагностика и лечение грибковых кератитов. Офтальмологические ведомости. 2013;6(2):75–80.

36. Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. Ophthalmology. 2003;110(3):493–496.

37. Sambursky R., Tauber S., Schirra F. et al. The RPS Adeno Detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. Ophthalmology. 2006. Vol. 113. P. 1758–1764.

38. Chandra N, Frängsmyr L, Imhof S, Caraballo R, Elofsson M, Arnberg N. Sialic acid-containing glycans as cellular receptors for ocular human adenoviruses: implications for tropism and treatment. Viruses. 2019;11:395. doi: 10.3390/v11050395.

39. Bialasiewicz AA, Schaal KP, ed. Infectious diseases of the eye. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 1994. P. 309–316.

40. D'Angelo L.J., Hierholzer J.C., Holman R.C., Smith J.D. Epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 8: epidemiologic and laboratory aspects of a large outbreak. Am J Epidemiol. 1981. Vol. 113. P. 44–49.

41. Анджелов В.О., Маслова И.П., Ржечицкая О.В. Этиология, клиника и лечение эпидемического кератоконъюнктивита. Вестник офтальмологии. 1965. № 5. С. 18–23.

42. Moshtaghion SM, Abolhosseini M, Yaseri M, Hosseini SB, Kanavi MR. Distribution, Prevalence, and Causative Agents of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (1990 to 2020). Int Ophthalmol. 2023 Aug;43(8):3011-3022. doi: 10.1007/s10792-023-02689-z. Epub 2023 Mar 28.

43. Grinbaum A, Yassur I, Avni I. The beneficial effect of diclofenac sodium in the treatment of filamentary keratitis. Arch Ophthalmol. 2001 Jun;119(6):926-7. PMID: 11405858.

44. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. Indian J Ophthalmol 2009; 57: 273–279.

45. Bharathi JM, Srinivasan M, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Padmavathy S, Lalitha PN. A study of the spectrum of acanthamoeba keratitis: A three-year study at a tertiary eye care referral center in South India. Indian J Ophthalmol 2007;55:37–42.

46. Houang E, Lam D, Fan D, Seal D. Microbial keratitis in Hong Kong: Relationship to climate, environment and contact-lens disinfection. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95:361–7.

47. Ross J, Roy SL, Mathers WD, Ritterband DC, Yoder JS, Ayers T, et al. Clinical characteristics of acanthamoeba keratitis infections in 28 states, 2008 to 2011. Cornea 2014;33:161–8.

48. Hassanpour K, H ElSheikh R, Arabi A, R Frank C, M Elhusseiny A, K Eleiwa T, Arami S, R Djalilian A, Kheirkhah A. Peripheral Ulcerative Keratitis: A Review. J Ophthalmic Vis Res. 2022 Apr 29;17(2):252-275. doi: 10.18502/jovr.v17i2.10797. eCollection 2022 Apr-Jun.

49. Stapelton F., Alves M., Bunya VY et al. TFOS DEWS II Epideniology Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):334-365.

50. Sarayar R, Lestari YD, Setio AAA, Sitompul R. Accuracy of artificial intelligence model for infectious keratitis classification: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2023 Nov 24;11:1239231. doi: 10.3389/fpubh.2023.1239231.

51. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea. 1999 Mar;18(2):127-43. doi: 10.1097/00003226-199903000-00001.

52. Bouheraoua N, Labbé A, Chaumeil C, Liang Q, Laroche L, Borderie V. Acanthamoeba keratitis. J Fr Ophtalmol. 2014 Oct;37(8):640-52. doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.004. Epub 2014 Aug 29.

53. Kaercher T, Bron AJ. Classification and diagnosis of dry eye. Dev Ophthalmol. 2008;41:36-53. doi: 10.1159/000131069.

54. Jones DB. Decision-making in the management of microbial keratitis. Ophthalmology. 1981;88 (8):814–820. doi:10.1016/s0161-6420(81)34943-4

55. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. Аветисова С. Э. , Егорова Е. А. , Мошетовой Л. К. , Нероева В. В. , Тахчиди Х. П. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 752 с. - ISBN 978-5-9704-5125-0

56. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. Ann Med. 2022 Dec;54(1):666-673. doi: 10.1080/07853890.2022.2045035.

57. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. J Cell Physiol. 2017 Apr;232(4):717-724. doi: 10.1002/jcp.25623. Epub 2016 Oct 17.

58. Kaufman H.E. Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. Curr Opin Ophthalmol. 2011. Vol. 22. P. 290–293.

59. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес и папилломавирусная инфекции). Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(1).

60. Cohen S, Tucker Y, Guttman S, Bubis E, Rubinstein Y, Skaat A, Sher I, Rotenstreich Y. Anterior-Segment Optical Coherence Tomography-Guided Measurement Of A Melting Ulcer For Follow-Up Of Corneoscleral Thinning Progression. Int Med Case Rep J. 2019 Nov 7;12:335-338. doi: 10.2147/IMCRJ.S219132. ECollection 2019.

61. Bonnet C, Debillon L, Al-Hashimi S, Hoogewoud F, Monnet D, Bourges JL, Brézin A. Anterior segment optical coherence tomography imaging in peripheral ulcerative keratitis, a corneal structural description. BMC Ophthalmol. 2020 May 25;20(1):205. doi: 10.1186/s12886-020-01466-1. Oliveira MA, Rosa A, Soares M, Gil J, Costa E, Quadrado MJ, Murta J. Anterior Segment Optical Coherence Tomography in the Early Management of Microbial Keratitis: A Cross-Sectional Study. Acta Med Port. 2020 May 4;33(5):318-325. doi: 10.20344/amp.12663. Epub 2019 Oct 2.

62. Soliman W, Fathalla AM, El-Sebaity DM, Al-Hussaini AK. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Feb;251(2):549-53. doi: 10.1007/s00417-012-2086-5. Epub 2012 Jun 24.

63. Keay L., Gower E., Iovieno A., Oechsler R., Alfonso E., Matoba A., Colby K., Tuli S., Hammersmith K., Cavanagh D., Lee S., Irvine J., Stulting R., Mauger T., Schein O. Clinical and Microbiological Characteristics of Fungal Keratitis in the United States, 2001–2007: A Multicenter Study. Ophthalmology. 2011;118(5):920-926.

64. Ультразвуковые исследования в офтальмологии. Руководство для врачей. Под редакцией В.В.Нероева и Т.Н.Киселевой - Икар - 2019.-324 стр.

65. Dunlop A.A., Wright E.D., Howlader S.A., Nazrul I., Husain R., McClellan K., Billson F.A. Suppurative corneal ulceration in Bangladesh: a study of 142 cases, examining the

microbiological diagnosis, clinical and epidemiological features of bacterial and fungal keratitis. Aust N Z J Ophthalmol. 1994;22(2):105–110. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1994.tb00775.x

66. Kalkanci A., Ozdek, S. Ocular Fungal Infections. Current Eye Research. 2010;36(3):179-189. DOI: 10.3109/02713683.2010.533810

67. Mulgund U.S., Shankar M.R., Kumar C.S.S. Patterns of presentation of fungal keratitis in tertiary care hospital. J Evid Based Med Health. 2017;4(83):4906-4911. DOI: 10.18410/jebmh/2017/978

68. Bharathi M.J., Ramakrishnan R., Vasu S., Meenakshi R., Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. Indian J Ophthalmol. 2003;51(4):315–321.

69. Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004;15(4):321–327. DOI: 10.1097/00055735-200408000-00008.

70. Gajjar DU, Pal AK, Ghodadra BK, Vasavada AR. Microscopic Evaluation, Molecular Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Outcomes in Fusarium, Aspergillus and, Dematiaceous Keratitis. Biomed Res Int. 2013;2013:605308. DOI: 10.1155/2013/605308.

71. Thomas P.A. Mycotic keratitis – an underestimated mycosis. J Med Vet Mycol. 1994;32(4):235–256. DOI: 10.1080/02681219480000321.

72. Malhotra S, Sharma S, Kaur N, Hans C Fungal Keratitis-A Brief Overview. J Ophthalmic Clin Res. 2015;2(3):18–22. DOI: 10.24966/ocr-8887/100018

73. Rosa R.H. Jr, Miller D., Alfonso E.C. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. Ophthalmology. 1994;101(6):1005-1013. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31225-5

74. Wallang B.S., Das S., Sharma S., Sahu S.K., Mittal R. Ring Infiltrate in Staphylococcal Keratitis. J Clin Microbiol. 2013;51(1):354–355. DOI: 10.1128/JCM.02191-12

75. Mascarenhas J., Lalitha P., Prajna N.V. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. Am J Ophthalmol. 2014;157(1):56–62. DOI:10.1016/j.ajo.2013.08.032

76. Barash A., Chou T.Y. Moraxella atlantae keratitis presenting with an infectious ring ulcer. Am J Ophthalmol Case Rep. 2017;7:62-65. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.06.003.

77. Ganegoda N., Rao S.K. Antifungal therapy for keratomycoses. Antifungal therapy for keratomycoses. Expert Opin Pharmacother. 2004;5(4):865-874. DOI: 10.1517/14656566.5.4.865.

78. Xu L.J., Song X.S., Zhao J., Sun S.Y., Xie L.X. Hypopyon in patients with fungal keratitis. Chin Med J (Engl). 2012;125(3):470-475.

79. Punia R.S., Kundu R., Chander J., Arya SK., Handa U., Mohan H. Spectrum of fungal keratitis: clinicopathologic study of 44 cases. Int J Ophthalmol. 2014;7(1):114-117. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.01.21.

80. Hassanpour K, H ElSheikh R, Arabi A, R Frank C, M Elhusseiny A, K Eleiwa T, Arami S, R Djalilian A, Kheirkhah A. Peripheral Ulcerative Keratitis: A Review. J Ophthalmic Vis Res. 2022 Apr 29;17(2):252-275. doi: 10.18502/jovr.v17i2.10797. eCollection 2022 Apr-Jun.

81. Robin JB, Schanzlin DJ, Verity SM, Barron BA, Arffa RC, Suarez E, et al. Peripheral corneal disorders. Surv Ophthalmol. 1986;31:1–36. doi: 10.1016/0039-6257(86)90049-4.

82. Messmer EM, Foster CS. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis. Medical and surgical management Cornea. 1995;14:408–417. doi: 10.1097/00003226-199507000-00010.

83. Trousdale MD, Barlow WE, McGuigan LJ. Assessment of diclofenac on herpes keratitis in rabbit eyes. Arch Ophthalmol. 1989 Nov;107(11):1664-6. doi: 10.1001/archopht.1989.01070020742039. PMID: 2554866.

84. Майчук Ю.Ф. Инфекции глаза. Практическое руководство по инфекционной химиотерапии. М.2002:225-230.

85. Халатян А.С., Будзинская М.В., Холина Е.Г., Страховская М.Г., Шевлягина Н.В., Жуховицкий В.Г. Бактерицидное действие пиклоксидина на штаммы Staphylococcus epidermidis, выделенные с конъюнктивы на фоне интравитреальных инъекций. Современные технологии в офтальмологии. 2019;1; 315-320.

86. Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2017. – 255. – 851-862.

87. Kim S.J., Toma H.S. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections // Arch Ophthalmol. – 2011. – 129. – 1180-1188.

88. Sergey V. Stovbun, Tatiana S. Kalinina, Dmitry V. Zlenko, Aleksei V. Kiselev, Alexander A. Litvin, Alexander A. Bukhvostov, Sergey V. Usachev, Dmitry A. Kuznetsov. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. International Journal of Biological Macromolecules 182 (2021) 743–749.

89. Татьяна С. Калинина , Дмитрий В. Зленко, Алексей В. Киселев, Александр А. Литвин, Сергей В. Стовбун. Противовирусное действие высокомолекулярных полисахаридов растительного происхождения (Panavir®). Международный журнал биологических макромолекул. Том 161, 2020 год, с. 936-938.

90. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Киселев А.В., Стовбун Е.В.,Багаева М.И., Петрянина Е.В. Оценка эффективности применения экстракта побегов Solanum Tuberosum при экспериментальном офтальмогерпесе. Вестник офтальмологии. №3; 2015, с.62-67.

91. Сергиенко В.И. Противовирусные свойства препарата «Панавир». М.; 2005.

92. Яни Е.В., Каменских Т.Г., Зубкова Т.Г., Селиверстова К.Е., Позднякова В.В., Ступакова М.М. Эффективность нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса. Российский офтальмологический журнал, 2023, Т.16, №3, С.1104-110.

93. Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Эффективность противовирусного и иммунотропного препарата Интерферон-Офтальмо в терапии аденовирусных офтальмоинфекций. Российский офтальмологический журнал, 2023, Т.16, №1, С.112-118.

94. Суров А.В., Медведева М.В., Сагирова С.Ф., Константинова Т.Н., Габатова Л.В., Мороз О.Г. Применение комбинированного препарата интерферона альфа2b в комплексной терапии герпетических кератитов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Российский офтальмологический журнал. Том 16, № 2 (2023), с.7-11.

95. Майчук Ю.Ф. Оптимизация терапии глазной поверхности. Офтальмоферон. М, 2010, 115 с.

96. Климова Р.Р. et al. Действие препарата Панавир на синтез белков вируса простого герпеса 1 и 2 типа в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Vol. 54, № 3–4. P. 18–20.

97. Guidance for industry antiviral product development - conducting and submitting virology studies to the agency [Electronic resource] // Food and drug administration. 2006. URL: https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05d-0183-gdl0002-01.pdf.

98. Яни Е.В., Каменских Т. Г., Веселова Е.В. et al. Эффективность применения индуктора интерферона в комплексной терапии офтальмогерпеса. Результаты клинического исследования. Российский офтальмологический журнал; Т.16, №3, С. 104-109.

99. Зумбулидзе Н.Г., Хокканен В.М., Литвин И.Б. Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в комплексной терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов. Офтальмология. Т.19, №4,2022, с. 864-874.

100. van Husen H. Lokale Behandlung mit Diclofenac-Na-Augentropfen bei Erkrankungen der vorderen Augenabschnitte [Local treatment with diclofenac-Na eyedrops in diseases of the anterior eye segment]. Klin Monbl Augenheilkd. 1986 Jun;188(6):615-9. German. doi: 10.1055/s-2008-1050730. PMID: 3761968.

101. Ohashi Y. Treatment of herpetic keratitis with acyclovir: benefits and problems. Ophthalmologica. 1997;211 Suppl 1:29-32. doi: 10.1159/000310883.

102. Collum LM, Logan P, Ravenscroft T. Acyclovir (Zovirax) in herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol. 1983 Feb;67(2):115-8. doi: 10.1136/bjo.67.2.115.

103. Hermans PE, Cockerill FR. Antiviral agents. 3rd. Mayo Clin Proc. 1987 Dec;62(12):1108-15. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62505-1.

104. Shiota H. Clinical evaluation of acyclovir in the treatment of ulcerative herpetic keratitis. Am J Med. 1982 Jul 20;73(1A):307-10. doi: 10.1016/0002-9343(82)90112-7.

105. Викулов Г.Х., Орадовская И.В., Колобухина Л.В. Герпесвирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы, алгоритмы ведения. Вопросы практической педиатрии. 2022, Т. 17, №6, с.126-141.

106. Müller L, Vrensen G, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:985–994.

107. Яни Е.В.; Селиверстова К.Е. Консервативное лечение нейротрофических кератитов. Журнал «Медицинский совет» № 5, 2017, М., стр. 162- 166.

108. Каспарова, Е. А., О. И. Собкова. Нейротрофический кератит на фоне паралитического лагофтальма. Офтальмология. – 2009. –Т. 6, № 2. – С. 11-14.

109. Li JY. Herpes zoster ophthalmicus: acute keratitis. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):328-333. doi: 10.1097/ICU.0000000000000491.

110. Zemba M, Burcea M, Camburu G. Atopic keratoconjunctivitis with corneal ulcer. Case report. Rom J Ophthalmol. 2016 Jul-Sep;60(3):200-206.

111. Shuler JD, Levenson J, Mondino BJ. Inferior corneal ulcers associated with palpebral vernal conjunctivitis. Am J Ophthalmol. 1988 Jul 15;106(1):106-7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76405.

112. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности. Российский офтальмологический журнал. 2023; Т16 (2): 166-172.

113. Хазамова А.И., Яни Е.В., Вериго Е.Н., Ченцова Е.В. Современные аспекты лечения язвенных поражений роговицы. Журнал Евразийский союз ученых, 2016; № 2(23): 99-106.

114. Нероев В.В., Слепова О.С., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И. Оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных язв роговицы центральной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2017; Т10(3): 56-61.

115. Ковалева Л.А. Куликова И.Г. Балацкая Н.В. Центральные бактериальные и герпетические язвы роговицы затяжного течения: роль аутоиммунного компонента в хронизации заболевания. Научно- практический журнал «Точка зрения. Восток – Запад». 2018 №4.С30-32. DOI: https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-4-30-32.

116. Нероев В.В. Катаргина Л.А. Ковалева Л.А. Кричевская Г.И. Балацкая Н.В. Куликова И.Г. Центральные бактериальные язвы роговицы затяжного течения. Иммунологические

аспекты и тактика этиопатогенетического лечения. Российский офтальмологический журнал. 2019; Т. 12(1): 43-49.

117. Нероев В.В., Яни Е.В., Голикова В.А., Позднякова В.В. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(2):71-77.

118. Нероев В.В., Хорошилова–Маслова И.П., Яни Е.В., Голикова В.А. Влияние кортикостероидной терапии на процесс рубцевания бактериальной язвы роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13(3):61-68.

119. Яни Е.В., Голикова В.А. Особенности противовоспалительной терапии бактериальных язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2020; 136(6):205–210.

120. Яни Е.В., Голикова В.А. Комплексный подход к терапии язв роговицы. Офтальмология, 2020, Том 17, № 4, стр. 796-803.

121. Yu JG, Bao FJ, Joda A, Fu XA, Zhou S, Wang J, Hu XL, Wang QM, Elsheikh A. Influence of glucocorticosteroids on the biomechanical properties of in-vivo rabbit cornea. J Mech Behav Biomed Mater. 2014 Jan;29:350-9. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.08.015. Epub 2013 Aug 28.

122. Den S., Sotozono C., Kinoshita S., and Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82: 195–199.

123. Yi K., Chung T.Y., Hyon J.Y. et al. Combined treatment with antioxidants and immunosuppressants on cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells—chemically injured keratocyte reaction. Mol Vis. 2011; 17: 2665–2671.

124. Williams R.N. and Paterson C.A. The influence of topical corticosteroid therapy upon polymorphonuclear leukocyte distribution, vascular integrity and ascorbate levels in endotoxin-induced inflammation of the rabbit eye. Exp Eye Res. 1987.

125. Carmichael T.R., Gelfand Y., Welsh N.H. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 1990;74(9):528–531.

126. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 2009;93(2):198–202

127. Hindman H.B., Patel S.B., Jun A.S. Rationale for adjunctive topical corticosteroids in bacterial keratitis. Arch Ophthalmol. 2009;127(1):97–102.

128. Wilhelmus K.R. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. Ophthalmology. 2002;109(5):835–842

129. Ohadi C., Litwin K.L., Moreira H. Anti-inflammatory therapy and outcome in a guinea pig model of Pseudomonas keratitis. Cornea. 1992;11(5):398–403.

130. Badenoch P.R., Hay G.J., McDonald P.J., Coster D.J. A rat model of bacterial keratitis: effect of antibiotics and corticosteroid. Arch Ophthalmol. 1985;103(5):718–722.

131. Fel A., Aslangul E., Le Jeunne C. Eye and corticosteroid's use. Presse Med, 2012, 41, 414-421.Schechter BA, Trattler W. Efficacy and safety of bromfenac for the treatment of corneal ulcer pain. Adv Ther. 2010 Oct;27(10):756-61. doi: 10.1007/s12325-010-0066-x. Epub 2010 Sep 13.

132. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. Ophthalmologica. 2003 Mar-Apr;217(2):89-98. Doi: 10.1159/000068563.

133. Jones J, Francis P. Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twice-daily nonsteroidal anti-inflammatory agent. Expert Opin Pharmacother. 2009 Oct;10(14):2379-85. Doi: 10.1517/14656560903188425.

134. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях in vitro. Офтальмология.2017: Т.14(3):251-259.

135. Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы) // Офтальмохирургия. 2018. №. С. 98-102. DOI: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-1-98-102.

136. Обрубов А.С. Эволюция отечественных взглядов и опыт местной фармакотерапии грибковых кератитов // Российская детская офтальмология. 2022. Т. 11. №2. С.39-47. DOI: https:/doi.org/10.25276/2307-6658-2022-2-39-47.

137. Е.А Егоров, В.Н. Алексеев, Ю.С. Астахов и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей. под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра, 2004. 2011.

138. Справочник по офтальмологии. Аветисов Э.С., Фрадкин М.Я., Виленкина А.Я. Под общ. ред. А.В. Рославцева. М.: Медицина, 1967. – 556 с.

139. Справочник по офтальмологии. Аветисов Э.С., Кацнельсон Л.А., Майчук Ю.Ф. и др.; Под ред. Аветисова Э.С. М.: Медицина, 1978. 382 с. С. 170-173.

140. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: справочник.– М., 1982, 1989, 1998, 2001, 2004.

141. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, 2005, 2009.

142. Кератомикозы (диагностика, клиника, лечение и профилактика): Метод. рекомендации . Моск. НИИ глазных болезней им. Гельмгольца; [Сост. Ю. Ф. Майчук и др.]. – М., 1986. – 11 с.

143. Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Консервативное лечение нейротрофических кератитов. Журнал «Медицинский совет» № 5, 2017, М., стр. 162- 166.

144. Бржеский В.В., Дроздова Е.А.,Бобрышев В.А., Бердникова Е.В., Голубев С.Ю.Новые возможности репаративной терапии синдрома сухого глаза.Вестник офтальмологии. 2024;140(1):58-64. DOI:10.17116/oftalma202414001158.

145. Garcia Del Valle I., Alvarez-Lorenzo C. Atropine in topical formulations for the management of anterior and posterior segment ocular diseases //Expert Opinion on Drug Delivery. – 2021. – Т. 18. – №. 9. – С. 1245-1260.

146. Онищенко А. Л., Колбаско А. В., Чернышева А. Д. Особенности лечения фибринозно-пластических передних увеитов //Офтальмология. – 2015. – Т. 12. – №. 2. – С. 54-58.

147. Устинова Е. И. Увеальная (воспалительная и послевоспалительная) Глаукома (патогенез, клиника, классификация, лечение) // Офтальмол. ведомости. 2009. №2.

148. Исрафилова Г. З. и др. Случай синдрома Фогта-Койанаги-Харада //Выпуск 2. – 2015. – С. 37.

149. Hung SO, Patterson A, Clark DI, Rees PJ. Oral acyclovir in the management of dendritic herpetic corneal ulceration. Br J Ophthalmol. 1984 Jun;68(6):398-400. doi: 10.1136/bjo.68.6.398.

150. Falcon MG. Rational acyclovir therapy in herpetic eye disease. Br J Ophthalmol. 1987 Feb;71(2):102-6. doi: 10.1136/bjo.71.2.102.

151. Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, Wilhelmus KR, Kaufman HE, Sugar J, Hyndiuk RA, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. 1994 Dec;101(12):1871-82. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31155-5.

152. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 2000 Aug;118(8):1030-6.

153. Miserocchi E., Pontikaki I, Modorati G. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. Autoimmun Rev.2011;11(1): 35-9. doi:10.1016/j.autrev.2011.07.001.

154. Bucolo C, Maltese A, Puglisi G, Pignatello R. Enhanced ocular anti-inflammatory activity of ibuprofen carried by an Eudragit RS100 nanoparticle suspension. Ophthalmic Res. 2002 Sep-Oct;34(5):319-23. doi: 10.1159/000065608.

155. Roy IS, Das A, Roy M. A comparative study of ibuprofen with paracetamol versus oxyphenbutazone with analgin combination in ophthalmic practice. Indian J Ophthalmol. 1988 Jan-Mar;36(1):37-40.

156. Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов: акцент на безопасности нимесулидов. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012; №2; с. 95-100.

157. Cruz R, Quintana-Hau JD, González JR, Tornero-Montaño R, Baiza-Durán LM, Vega L. Effects of an ophthalmic formulation of meloxicam on COX-2 expression, PGE2 release, and cytokine expression in a model of acute ocular inflammation. Br J Ophthalmol. 2008 Jan;92(1):120-5. doi: 10.1136/bjo.2007.125179.

158. Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Хазамова А.И. Дифференцированный подход к комплексному лечению язв роговицы. Офтальмология. 2018. Т15(3): 256-263. doi:10.18008/1816-5095-2018-3-256-263.

159. Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розинова В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. Вестник офтальмологии. 2021;137(4):128 135. doi:10.17116/oftalma2021137041128

160. Клещева Е.А. Клиническое течение острого аденовирусного конъюнктивита при различных формах лекарственной терапии. Клиническая офтальмология. 2025; 25(1):60-65. DOI10.32364/2311-7729-2025-25-1-9.

161. М.А. Шаршкова, Л.А. Деев. Результаты бактериологического исследования у пациентов с кератитом Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 3

162. Майчук Ю.Ф. Алгоритмы терапии бактериальных конъюнктивитов и кератитов. Справочник поликлинического врача 2005; 4:73-6.

163. Rocha G.A., Silva R.F., Lopes M.F., Pereira N.C., Sousa L.B. Main pathogens and in vitro antimicrobial susceptibility in bacterial keratitis: 5-year study, 2005-2009. Arq Bras Oftalmol 2011; 1:28-32

164. К.И. Бельская, А.С. Обрубов Патогенез и клинические особенности течения грибковых кератитов (обзор литературы) Офтальмология; 2021;18(1):12–19; doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-12-19.

165. Szentmáry N, Daas L, Matoula P, Goebels S, Seitz B. Acanthamoeba keratitis

166. Ophthalmologe. 2013 Dec;110(12):1203-10; quiz 1211. doi: 10.1007/s00347-013-2981-0.

167. Maĭchuk IuF, Maĭchuk DIu. Clinical forms of acanthamoeba keratitis as viewed from the standpoint of biomicroscopy and confocal microscopy. Vestn Oftalmol. 2004 Jan-Feb;120(1):45-7.

168. Hsiao YC, Tsai IL, Kuo CT, Yang TL.Diagnosis of microsporidial keratitis with in vivo confocal microscopy. J Xray Sci Technol. 2013;21(1):103-10.

169. Sutphin JE, Kantor AL, Mathers WD, Mehaffey MG. Evaluation of infectious crystalline keratitis with confocal microscopy in a case series. Cornea. 1997 Jan;16(1):21-6.

170. Hillenaar T, van Cleynenbreugel H, Verjans GM, Wubbels RJ, Remeijer L. Monitoring the inflammatory process in herpetic stromal keratitis: the role of in vivo confocal microscopy. Ophthalmology. 2012 Jun;119(6):1102-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.002. Epub 2012 Feb 22.

171. Yokogawa H, Kobayashi A, Mori N, Sugiyama K. Clin Ophthalmol. Mapping of dendritic lesions in patients with herpes simplex keratitis using in vivo confocal microscopy. 2015 Sep 24;9:1771-7. doi: 10.2147/OPTH.S92517.

172. Астахов Ю.С. Лекарственный справочник врача-офтальмолога. СПб.: «САГА», 2002. - 176с (стр.36)

173. Офтальмология : национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 944с. (стр.916)

174. Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С. и др. Тактика ведения пациентов с акантамебным кератитом. Офтальмологические ведомости. 2017. Т.10. №4. С.24-32. doi: 10.17816/OV10424-31.

175. Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018. Т.11. №3. С.63-73. doi: 10.17816/OV1136373.

176. Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С. и др. Акантамебный кератит. Обзор литературы. Клинические случаи. Офтальмологические ведомости. 2019. Т.12. №1. С.59-71. doi: 10.17816/OV12159-71.

177. Астахов Ю.С., Скрябина Е.В., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н. Диагностика и лечение грибковых кератитов // Офтальмологические ведомости. 2013. Т. 6, № 2, С. 75-80.

178. Jeremy J. H., Simon A. et al. Randomised controlled trial of topical combination therapy chlorhexidine 0.2% and natamycin 5% versus topical natamycin 5% alone for fungal keratitis in East Africa: study protocol. Wellcome Open Research 2025, 10:165.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Арестова Н.Н.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
2. **Бржеский В.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
3. **Гришина Е.Е.**, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
4. **Дроздова Е.А.**, д.м.н., доцент, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУВО ЮУГМУ Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
5. **Каспарова Е.А.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИГБ», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
6. **Лебедев О.И.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
7. **Майчук Д.Ю.**, д.м.н., заведующий отделом терапевтической офтальмологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ.
8. **Маркова Е.Ю.**, д.м.н., заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
9. **Обрубов А.С.**, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-офтальмолог стационара Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».
10. **Панова И.Е.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

11. **Половинкина Г.В.**, врач высшей квалификационной категории, врач-офтальмолог офтальмологического отделения (хозрасчетного) СПб ГБУЗ «ДЦ №7»; врач-эксперт по контролю качества медицинской помощи, оказываемой пациентам врачами отделения №1 (патологии переднего отрезка глаза), член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

12. **Рикс И.А.**, к.м.н., заведующая отделением офтальмологии многопрофильной клиники «Наше здоровье», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

13. **Сайдашева Э.И.**, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, главный детский офтальмолог МЗ РФ в СЗФО, член президиума ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России», Заслуженный врач РФ.

14. **Сафонова Т.Н.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИ Глазных болезней им. М.М. Краснова, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

15. **Слонимский А.Ю.**, д.м.н., профессор, Московская Глазная Клиника, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

16. **Труфанов С.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе многопрофильной клиники «Наше здоровье», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

19. **Чернакова Г.М.**, к.м.н., доцент, заведующая консультативным отделением Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГЛБ им. С.П. Боткина, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

20. **Чехова Т.А.**, к.м.н., заведущая терапевтическим отделением Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

21. **Яни Е.В.**, к.м.н., начальник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

22. **Янченко С.В.**, д.м.н., доцент, профессор кафедры офтальмологии БГМИ, врач высшей квалификационной категории, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-офтальмологи;
- Врачи общей практики (семейные врачи)

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме кератитов в России и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов; библиотечные ресурсы. Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а также монографии и статьи в ведущих специализированных рецензируемых отечественных медицинских журналах по данной тематике. Глубина поиска составляла 10 лет. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов, оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследований и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru

2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10). Всемирная организация здравоохранения.

3. Номенклатура медицинских услуг. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.

5. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты. Приказ Министерства здравоохранения России от 12.11.2012 № 902н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 26.04.2020) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Приложение Б. Алгоритмы действия врача

Приложение В. Информация для пациента

Кератит – воспаление роговой оболочки глаза с/без нарушения ее целостности - при отсутствии своевременной диагностики и лечения может приводить к угрозе потери глаза, а так же к значительному снижению остроты зрения, вплоть до слепоты.

Кератит - полиморфный процесс, причиной возникновения которого являются бактерии, вирусы, аллергические агенты, а так же неинфекционные процессы.

Пациент должен быть информирован о возможных симптомах кератита и его осложнений, необходимости при их появлении срочного обращения к врачу-офтальмологу. Необходимо срочное обращение к врачу-офтальмологу при появлении любого из ниже перечисленных симптомов: светобоязнь, боль, снижение и/или затуманивание зрения, изменение цвета радужки, размеров и формы зрачка.

Необходимо строгое соблюдение всех назначений врача-офтальмолога и врачей смежных специальностей (ревматолога, дерматолога, терапевта, педиатра, уролога, гинеколога и др).

Пациент должен владеть информацией о возможных побочных эффектах терапии, а также необходимости срочного обращения к врачу-офтальмологу (врачам смежных специальностей) при их развитии.

Приложение Г1-GN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента не используются.

Пронумеровано, прошнуровано,

скреплено 55 (пятьдесят пять)

листов

Президент ООО «АВА», академик РАН

В.В. Нероев

Клинические рекомендации

Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N47

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:
ООО «Российское общество урологов»

Утверждаю
Председатель Российского общества урологов, академик РАН, д.м.н., профессор

Глыбочко П.В.

Согласованы
Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Оглавление

Список сокращений 4
Термины и определения 4
1. Краткая информация....5
1.1. Определение 5
1.2. Этиология и патогенез....5
1.3. Эпидемиология 7
1.4. Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. 8
1.5. Классификация....9
1.6. Клиническая картина 8
2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9
2.1 Жалобы и анамнез....9
2.2 Физикальное обследование....9
2.3 Лабораторные диагностические исследования....11
2.4 Инструментальные диагностические исследования....11
2.5 Консультации специалистов 12
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 12
3.1 Консервативное лечение 12
3.2. Хирургическое лечение 14
3.2.1. Лечение фимоза, избыточной крайней плоти 14
3.2.2. Лечение парафимоза 16
3.3. Иное лечение 16
3.4. Прогноз 16
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации 17
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 15
6. Организация оказания медицинской помощи....16
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 16
Критерии оценки качества медицинской помощи....16

Список литературы 17
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 24
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 24
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 29
Приложение В. Информация для пациента 30

Список сокращений

ВАШ — Визуальная аналоговая шкала боли
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОКБ — облитерирующий ксеротический баланит
ООМ — объем остаточной мочи
ОТП — обогащенная тромбоцитами плазма
СД — сахарный диабет
СЛ — склероатрофический лихен
СР — степень рекомендации
УД — уровень достоверности доказательств
УЗИ — ультразвуковое исследование

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Избыточная крайняя плоть – состояние, характеризующееся избыточным развитием крайней плоти, которое может проявляться затруднением выведения головки полового члена.

Фимоз – патологическое состояние, проявляющееся затруднением или невозможностью выведения головки полового члена вследствие сужения крайней плоти или развития рубцовых изменений.

Парафимоз – патологическое состояние, проявляющееся ущемлением головки полового члена суженной и/или отечной крайней плотью, может привести к некрозу головки и требует оказания экстренной медицинской помощи.

Баланит – патологическое состояние, характеризующееся воспалением головки полового члена.

Баланопостит – патологическое состояние, характеризующееся воспалением головки полового члена и крайней плоти.

Функционально-суженная крайняя плоть – состояние, характеризующееся невозможностью полного выведения головки при нормальном развитии крайней плоти.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз относятся к изменениям крайней плоти полового члена и могут наблюдаться как у детей, так и у взрослых. Фимоз — патологическое состояние, проявляющееся затруднением или невозможностью выведения головки полового члена вследствие сужения крайней плоти или развития рубцовых изменений. Фимоз может быть причиной воспалительных поражений головки полового члена и крайней плоти (баланита и баланопостита), а также эректильной дисфункции и инфравезикальной обструкции). Осложнением фимоза является парафимоз - патологическое состояние, проявляющееся ущемлением головки полового члена суженной и/или отечной крайней плотью, находящейся за венечной бороздой [1]. Вследствие риска развития некроза головки парафимоз относится к экстренным состояниям, требующим оказания неотложной медицинской помощи [2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Крайняя плоть покрывает головку полового члена, обеспечивая ее защиту, и состоит из наружного и внутреннего листков [3]. Крайняя плоть эластична и в норме свободно растягивается при выведении головки полового члена.

В процессе эмбриогенеза крайняя плоть впервые появляется на 8-й неделе внутриутробного развития в виде эпителиального гребня, к 16-й неделе крайняя плоть полностью формируется и покрывает головку полового члена. При этом эпителий головки и крайней плоти соприкасаются с формированием препуциальных спаек. Еще до рождения начинается процесс разделения головки и крайней плоти с образованием небольших пространств, которые образуют препуциальный мешок [4]. У большинства мальчиков при рождении невозможно полностью вывести головку из-под крайней плоти, что обозначают термином функционально-суженная крайняя плоть, которая при

отсутствии рецидивирующих баланопоститов до 3-5 летнего возраста не требует лечения. К этому возрасту спайки между головкой полового члена и крайней плотью уже должны исчезнуть, кольцо крайней плоти расшириться, и головка может свободно обнажаться. Если это не происходит, развивается патологический фимоз (врожденный, или первичный) [4; 5]. При фимозе обнажение головки затруднено или невозможно из-за нерастягивающейся крайней плоти и сужения препуциального отверстия и/или наличия спаек между головкой и крайней плотью.

Приобретенный фимоз развивается, как правило, вследствие местного воспалительного процесса (рецидивирующего баланита или баланопостита) и может быть обусловлен несоблюдением правил личной гигиены и микротравмами [6]. Частые рецидивы баланопостита могут привести к развитию облитерирующего ксеротического баланита (ОКБ), представляющего собой хроническое воспалительное заболевание, поражающее головку полового члена, а также крайнюю плоть, наружное отверстие и дистальный отдел уретры, и гистологически идентичное склерозирующему лихену [4]. ОКБ может быть причиной фимоза и меатостеноза [7], и, возможно, имеет предраковый потенциал для трансформации в плоскоклеточную неоплазию и развития рака полового члена во взрослом возрасте [8].

Результаты проведенного в Великобритании исследования показали, что у 31% пациентов фимоз был первичным, у 69% - приобретенным [9]. Значимым фактором риска развития приобретенного фимоза является сахарный диабет, который был выявлен у 32% мужчин с приобретенным фимозом [9]. Частота фимоза у больных сахарным диабетом выше в 6,7 раз, чем в общей популяции мужчин [10]. Также выявлено, что фимоз может быть первым проявлением стойкой гипергликемии [11]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа применение в течение 1 года ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2i) ассоциирована с увеличением в 2 раза риска фимоза по сравнению с применением аналогов глюкагоноподобного пептида-1 [12].

Парафимоз является осложнением фимоза. При парафимозе суженная крайняя плоть смещается за головку полового члена в венечную борозду при половом акте или мастурбации. Развитие парафимоза возможно также в результате открытия головки и смещения крайней плоти за головку при врачебных манипуляциях на половом члене и уретре (осмотр головки полового члена, катетеризация мочевого пузыря, цистоскопия), гигиеническом уходе за головкой полового члена, мастурбации. Если крайнюю плоть не вернуть на головку полового члена после манипуляции, возникает отек, затем и сужение отечной крайней плоти. Ущемляющее кольцо из крайней плоти приводит к нарушению

кровоснабжения головки полового члена, нарушению лимфооттока, ее увеличению и риску развития некроза [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

При рождении только у менее 5% мальчиков полностью обнажается головка полового члена из-под крайней плоти, этот показатель увеличивается до 15% к 6 месяцам, 50% - к 1 году, 80% - к 2 годам и примерно 90% - к 3 годам жизни [13]. К 17 годам врожденный фимоз выявляют менее чем у 1% юношей [14]. Частоту фимоза у взрослых мужчин оценивают в широком диапазоне от 0,5 до 13%. По данным системного обзора, проведенного в 2019 году, распространенность фимоза у взрослых составляет 3,4% (95% ДИ: 1,8–6,6)) [15].

Парафимоз возникает у мужчин, которым не выполнялось обрезание. Результаты крупного эпидемиологического исследования показали, что частота парафимоза за 20 лет наблюдения составила 3,5 случая на 1000 мужчин, максимальная частота в возрастных группах от 10 до 14 лет (7,3 случая на 1000 человек) и от 80 до 84 лет (7,8 случая на 1000 человек [16].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

N 47 – Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют врожденный (первичный) и приобретенный (вторичный) фимоз. Приобретенный фимоз развивается у взрослых мужчин с нормально сформированной крайней плотью в результате различных заболеваний и травмирующих факторов, часто приводящих к ее рубцеванию.

В настоящее время нет общепринятой классификации фимоза по степени тяжести.

M. Meuli et al. (1994) предложили выделять 4 степени выраженности фимоза, которые оцениваются в неэрегированном состоянии полового члена: I степень – полностью сдвигающаяся крайняя плоть со сдавливающим кольцом на стволе полового члена; II – частичное обнажение головки; III – возможность визуализации только меатуса; IV степень – невозможность ретракции крайней плоти [17].

C.S. Kikiros et al. (1993) предложили выделить 5 степеней тяжести фимоза, также оцениваемых в спокойном состоянии полового члена: степень 0 – полная ретракция крайней плоти; степень 1 – полная ретракция крайней плоти с сужением, определяемым за головкой; степень 2 – частичное обнажение головки, хорошая визуализация меатуса; степень 3 –

частичная ретракция крайней плоти с видимым меатусом; степень 4 – незначительное обнажение головки полового члена с невозможностью визуализации меатуса; степень 5 – полная неподвижность препуциального мешка [18].

Н.Д. Ахвледиани и соавт. (2022) предложили выделять «функциональный фимоз» у взрослых - сужение крайней плоти, которое проявляется только в состоянии эрекции, и отсутствует в состоянии покоя [19].

Общепринятые классификации парафимоза отсутствуют.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

При избыточной крайней плоти могут отмечаться дискомфорт при физической активности, раздражение кожи крайней плоти, затруднение при проведении гигиенических процедур.

Пациент с фимозом предъявляет жалобы на затруднение или невозможность обнажения головки полового члена, боль и дискомфорт при попытке обнажить головку, боль при эрекции и половом акте, зуд, жжение кожи, рези при мочеиспускании, выделения из перепуциального мешка (при присоединении инфекции и развитии баланопостита), затрудненное мочеиспускание.

При парафимозе пациент отмечает боль, увеличение в объеме, набухание и отечность головки полового члена. При сборе анамнеза необходимо уточнить, что предшествовало возникновению парафимоза: медицинские манипуляции на половом члене и уретре (например, катетеризация, цистоскопия), половой акт или мастурбация, введение инородных тел в крайнюю плоть, предшествующие затруднения при открытии головки полового члена, травмы наружных половых органов, как часто проводилась гигиеническая обработка головки полового члена [1; 20.]

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза.

Диагноз устанавливается на основании:

1) анамнестических данных (травмы и воспалительные заболевания крайней плоти, давность жалоб)

2) физикального обследования (осмотра, пальпации) мужских половых органов.

Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью определения тактики лечения:

- давность появления симптомов;
- наличия болевого синдрома в области крайней плоти;
- перенесенные воспалительные и дерматологические заболевания крайней плоти [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Диагностика избыточной крайней плоти, фимоза и парафимоза основывается на сборе анамнестических данных и осмотре. Установка диагноза после проведения физикального обследования, как правило, не вызывает затруднений. При избыточной крайней плоти обнажение головки является возможным, однако, в закрытом состоянии визуализируется избыток крайней плоти. Фимоз диагностируется, когда крайняя плоть не отодвигается или отодвигается только частично. Парафимоз диагностируется, когда после отведения крайней плоти за головку полового члена в венечную борозду образуется констриктивное (ущемляющее) кольцо, приводящее к отеку головки полового члена.

2.1 Жалобы и анамнез

Указаны в разделе 1.6.

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам, предъявляющим жалобы на избыточную крайнюю плоть, затруднения или невозможность обнажения головки полового члена, невозможность обратного смещения крайней плоти, отек, боль в области головки полового члена. проведение физикального обследования с целью установки диагноза [4, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

При физикальном обследовании проводится осмотр полового члена.

Избыточная крайняя плоть - объем избыточной крайней плоти больше необходимого для покрытия головки полового члена, при этом попытка обнажить головку не вызывает затруднений, болезненности и дискомфорта.

При фимозе крайняя плоть будет иметь вид хоботка. Производится оценка степени сужения крайней плоти, отсутствие/наличие воспаления, обращают внимание на наличие трещин или рубцов. При присоединении баланопостита отмечается покраснение крайней плоти. Попытка освободить головку вызывает затруднение, или она безуспешна и сопровождается сильной болью. Во время мочеиспускания происходит характерное

раздувание препуциального мешка, а затем моча начинает выделяться тонкой струей или по каплям.

При парафимозе головка полового члена увеличена в размерах, отечная, синюшная, сдавленная в венечной борозде кольцом отечной крайней плоти. Определяется ущемляющее кольцо из отечной крайней плоти. Возможное осложнение парафимоза – некроз головки полового члена.

- Рекомендуется проведение физикального осмотра наружных половых органов всем мужчинам с гипергликемией, сахарным диабетом, длительно получающих терапию ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2i) с целью выявления фимоза, из-за высокого риска рубцевания крайней плоти [10; 12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на парафимоз проводить дифференциальную диагностику с травмой полового члена, раком полового члена, баланитом и баланопоститом, отеком полового члена и крайней плоти при сердечной недостаточности, аллергической реакции с целью определения тактики лечения [20]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *При фимозе головка полового члена закрыта. При травме полового члена присутствует соответствующий анамнез, гематомы и ссадины на половом члене и мошонке. При поздних стадиях рака полового члена определяется тканевое, часто распадающееся образование в области головки полового члена и уретры. При баланопостите характерны признаки острого воспалительного процесса, гиперемия крайней плоти и головки, выделения из препуциального мешка и уретры. При отеке полового члена головка закрыта отечной крайней плотью, также определяется отек всего полового члена и мошонки.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с диагнозом избыточная крайняя плоть, фимоз, парафимоз выполнять лабораторную диагностику при планировании оперативного лечения [4, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови у пациентов с приобретенным фимозом (A09.05.023) с целью диагностики сахарного диабета ввиду высокой вероятности причинно-следственной связи данных заболеваний [10, 12, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальная диагностика при избыточной крайней плоти, фимозе и парафимозе обычно не требуется.

Для оценки состояния мочевых путей и выявления обусловленного фимозом нарушения оттока мочи целесообразно выполнение УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи (A04.28.002.001, A04.28.002.005) [22; 23].

Рекомендуется после выполнения обрезания крайней плоти направить удаленную ткань на гистологическое патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала крайней плоти для исключения рака полового члена, склероатрофического лихена и других заболеваний крайней плоти (A08.21.003) [3, 17, 46, 47]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Консультация других специалистов

Рекомендуется не прибегать к консультации других специалистов для диагностики фимоза и парафимоза. Однако, при наличии сопутствующих заболеваний и осложнений, особенно перед оперативным вмешательством, может потребоваться консультация специалистов – врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-аллерголога, врача-дерматовенеролога и других специалистов [20; 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Рекомендуется, основывать выбор тактики лечения патологий крайней плоти в зависимости от вида патологии, выраженности клинических проявлений и наличия осложнений [20]. Физиологический фимоз не требует лечения, если нет сопутствующих заболеваний.

·**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

3.1 Консервативное лечение

Консервативное лечение фимоза

Местное применение кортикостероидов

Рекомендуется консервативное лечения фимоза у взрослых с использованием местного применения кортикостероидов в форме мази или крема (0,05-0,1% #бетаметазон, #гидрокортизон, #триамцинолон и другие) в течение 4–8 недель при отсутствии показаний

к оперативному лечению. Применение кортикостероидов при фимозе эффективнее плацебо и мануального растяжения крайней плоти [25; 26; 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Применение кортикостероидов может приводить к частичному или полному разрешению фимоза, однако отсутствуют результаты долгосрочных наблюдений [27]. Эффективность местных кортикостероидов зависит от их правильного применения, которое должно осуществляться непосредственно на суженное кольцо при мягком натягивании кожи крайней плоти. Таким же образом после окончания лечения кортикостероидами следует предотвращать рецидивы, продолжая ежедневно оголять головку полового члена [28]. Хотя лечение кортикостероидами может быть эффективным, возможно развитие побочных эффектов от их применения - атрофии кожи, телеангиэктазии и иммуносупрессии [27].

Консервативное лечение парафимоза

Рекомендуется в качестве консервативного лечение фимоза выполнять бимануальное смещение указательными и средними пальцами рук крайней плоти на головку полового члена, удерживаемую большими пальцами [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Рекомендуется предварительное местное обезболивание: нанесение на кожу полового члена 2% лидокаина** геля или Лидокаин+Прилокаин крема [1; 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется сжимать головку и набухшую, отечную крайнею плоть в течение 10-15 мин для уменьшения отека крайней плоти и головки полового члена [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Рекомендуется для уменьшения отека крайней плоти и головки полового члена применять метод «перчатки со льдом»: для этого наносят анестезирующий гель (АТХ: G04BX, Другие препараты, применяемые в урологии) на головку полового члена и крайнюю плоть в течение 5 мин. Наливают воду со льдом в резиновую перчатку, завязывают ее на узел, чтобы предотвратить излитие содержимого наружу и инвагинируют половой член в перчатку на 15 мин [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Для уменьшения отека перед мануальном пособием **рекомендуется** применять осмотические методы [1; 31; 32]. Осмотические методы включают нанесение веществ с высоким осмотическим градиентом на отечную крайнюю плоть и половой член. Это вызывает удаление жидкости и уменьшение отека. Для этого обильно наносят сахарный

песок на пораженную головку и крайнюю плоть или оборачивают половой член марлей, обильно пропитанной 20% раствором #маннитола**, оставляют на 30-45 мин. [31; 32; 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Рекомендуется применять множественные пункции отечного сжимающего кольца крайней плоти [34; 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Оперативное лечение фимоза

Показаниями к оперативному лечению фимоза являются отсутствие эффекта от консервативного лечения, рецидивирующий баланопостит (в стадии ремиссии), кондиломы, травмы крайней плоти, нарушение оттока мочи [4; 36].

Противопоказания к оперативному лечению [4; 36]:

- аномалии полового члена и уретры (гипоспадия и эписпадия уретры и др.);
- воспалительные заболевания полового члена в острой стадии;

склонность к кровотечениям (тромбоцитопения, коагулопатия, гемофилия);

-сопутствующие заболевания и состояния, не позволяющие проводить хирургическую операцию и/или наркоз.

Обрезание крайней плоти (циркумцизия)

Обрезание крайней плоти считается простой хирургической процедурой, однако общий риск осложнений составляет 3,8% [36]. К наиболее частым осложнениям при данного вмешательства относятся: кровотечение, неполное или чрезмерное удаление крайней плоти, инфекция. В литературе описаны следующие тяжёлые, но редко встречающиеся осложнения (0,2–0,6%): свищи уретры, некротический фасциит, лимфедема, частичная ампутация полового члена и некроз полового члена [37].

Рекомендуется в качестве основного хирургического метода лечения фимоза выполнять обрезание крайней плоти. [34, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Обрезание крайней плоти может проводиться с использованием нескольких техник: гильотинный метод, метод циркулярной резекции, метод дорсального разреза, модифицированная дорсальная продольная гильотинная пластика, обрезание крайней плоти с использованием лазера [20; 38].

Использование лазера при выполнении обрезания крайней плоти обладает рядом потенциальных преимуществ: лучший гемостаз, более быстрое заживление

послеоперационной раны, снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение местного отёка [39].

Комментарии*: По данным метаанализа использование лазера при обрезании крайней плоти по сравнению со стандартной методикой более низкую общую частоту осложнений (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,24-0,47, p <0,001), рубцов (ОШ 0,09, 95% ДИ 0,02–0,41, p =0,002) и неудовлетворительного косметического эффекта (ОШ 0,09, 95% ДИ 0,05-0,15, p <0,001). Не была обнаружена статистически значимая разница во времени операции, частоте кровотечений, инфекционных осложнений и частоте повторных операций [40]*.

Эффективность обрезания крайней плоти с использованием лазера выше по сравнению со стандартной операцией

Аппаратное обрезание крайней плоти

За последние 20 лет были разработаны аппараты для выполнения обрезания крайней плоти, которые стали альтернативой стандартным хирургическим методикам [41]. В основе таких аппаратов лежит раздавливание крайней плоти по предполагаемой линии соприкосновения тканей с одновременным достижением гемостаза [26]. Затем крайнюю плоть иссекают или позволяют отслоиться в результате ишемического некроза. Края раны ушивают, склеивают, а иногда оставляют интактными. В настоящее время применяют циркулярные одноразовые устройства, которые одновременно являются и режущим и сшивающим инструментом: степлер для циркумцизии «Шеврон» одноразовый (от 10 до 34мм), анастомат для циркумцизии одноразовый (от 10 до 30мм).

Применение аппаратного обрезания крайней плоти противопоказано мужчинам с анатомическими аномалиями полового члена, парафимозом и активной генитальной инфекцией, а также при раке полового члена, склеротический лихен [42].

Комментарии. *Обрезание крайней плоти, выполненное при помощи аппаратных методик, по сравнению со стандартными хирургическими техниками, позволяет значительно сократить время операции, вызывает менее выраженный болевой синдром в первые сутки после операции и сопровождается более высоким уровнем удовлетворённости пациентов [43; 44; 45]*.

Рекомендуется осуществлять выбор методики для оперативного лечения фимоза, основываясь на оперативных навыках врача-хирурга и возможностях медицинского учреждения [38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется проведение контрольного обследования через 4-6 недель после хирургического лечения [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2.2. Оперативное лечение парафимоза

Рекомендуется при неэффективности указанных выше консервативных мероприятий провести хирургическое лечение - рассечение ущемляющего кольца крайней плоти. Обрезание крайней плоти рекомендуется проводить как следующий этап лечения после нормализации состояния ткани крайней плоти и полового члена [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

3.3 Иное лечение

Рекомендуется совершать гигиенические процедуры с оттягиванием крайней плоти не менее 2-3 раз в неделю всем пациентам с избыточной крайней плотью/фимозом при возможности открыть головку [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.4. Прогноз

При своевременном лечении прогноз благоприятный.

3.5. Диетотерапия не применяется/не предусмотрена.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение не предусмотрены.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

·**Рекомендуется** после проведения различных манипуляций, связанных с открытием головки полового члена (катетеризация мочевого пузыря, цистоскопия и т.п.) закрывать головку полового члена крайней плотью [1; 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

·**Не рекомендуется** насильственное открытие головки полового члена при сужении крайней плоти [1; 20]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Диспансерное наблюдение не предусмотрено.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Невозможность самостоятельного мочеиспускания, вызванная полной облитерацией препуциального кольца, является показанием для экстренной госпитализации. В остальных случаях обрезание крайней плоти выполняют в плановом порядке.

2) Парафимоз является показанием для экстренной госпитализации.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Выполненное хирургическое вмешательство – обрезание крайней плоти.

2) Ликвидация ущемляющего кольца крайней плоти и закрытие головки полового члена при парафимозе

3) Нормализация общего состояния пациента

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует

8. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен сбор анамнеза заболевания с оценкой жалоб.	Да/Нет
2.	Выполнено физикальное обследование пациента.	Да/Нет
3.	Выполнено консервативное лечение фимоза при отсутствии показаний к хирургическому лечению.	Да/Нет
1.	Выполнено обрезание крайней плоти при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да/Нет
2.	Выполнено лечение парафимоза с ликвидацией ущемляющего кольца крайней плоти и закрытием головки полового члена.	Да/Нет

Список литературы

1. Choe JM. Paraphimosis: current treatment options. Am Fam Physician. 2000;62(12):2623-2626, 2628
2. Скорая медицинская помощь: национальное руоковдство. 2-е изд./ Под ред. С.Ф. Багненко, С.С. Петрикова, И.П. Минуллина, А.Г. Мирошниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 1032 с
3. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.; ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024с.
4. McPhee AS, Stormont G, McKay AC. Phimosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.10.14
5. Chan IH, Wong KK. Common urological problems in children: prepuce, phimosis, and buried penis. Hong Kong Med J. 2016;22(3):263-269. doi: 10.12809/hkmj154645
6. Perkins OS, Leslie SW, Cortes S. Balanoposthitis. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
7. Nguyen ATM, Holland AJA. Balanitis xerotica obliterans: an update for clinicians. Eur J Pediatr. 2020;179(1):9-16. doi: 10.1007/s00431-019-03516-3
8. Charlton OA, Smith SD. Balanitis xerotica obliterans: a review of diagnosis and management. Int J Dermatol. 2019 Jul;58(7):777-781. doi: 10.1111/ijd.14236
9. Bromage S.J., Crump A., Pearce I. Phimosis as a presenting feature of diabetes. BJU Int. 2008;101(3):338–340. Doi: 10.1111/j.1464410X.2007.07274.x
10. Bromage SJ, Crump A, Pearce I. Phimosis as a presenting feature of diabetes. BJU Int. 2008 Feb;101(3):338-40. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07274.x. Epub 2007 Nov 13. PMID: 18005214
11. Forouhi N.G., Merrick D., Goyder E., Ferguson B.A., Abbas J, Lachowycz K., Wild S.H. Diabetes prevalence in England, 2001--estimates from an epidemiological model. Diabet Med. 2006;23(2):189–197. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01787.x
12. Ljungberg C, Nørgaard M, Vandenbroucke-Grauls C, Jakobsen JK, Charles MH, Pottegård A, Dalager-Pedersen M, Toft Sørensen H, Thomsen RW. Risk of Phimosis Associated With SGLT2i Versus GLP-1RA: A Danish Cohort Study. Diabetes Care. 2025;48(10):1774-1782. doi: 10.2337/dc25-0693
13. Gardiner D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. Br Med J. 1949;2(4642):1433-1437, illust. doi: 10.1136/bmj.2.4642.1433

14. Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child. 1968;43(228):200-203. doi: 10.1136/adc.43.228.2003
15. Morris BJ, Matthews JG, Krieger JN. Prevalence of Phimosis in Males of All Ages: Systematic Review. Urology. 2020;135:124-132. doi: 10.1016/j.urology.2019.10.003
16. Grutman AJ, Gabrielson AT. Paraphimosis: An Epidemiological Perspective From a Large Multicenter Research Network. Urol Pract. 2025;12(5):489-491. doi: 10.1097/UPJ.0000000000000824
17. Meuli M., Briner J., Hanimann B., Sacher P. Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. J Urol. 1994;152(3):9878–9879. doi: 10.1016/ s0022-5347(17)32638-1
18. Kikiros C.S., Beasley S.W. Woodward A.A. The response of phimosis to local steroid application. Pediatr Surg Int. 1993;8:329–332. doi: org/10.1007/BF00173357
19. Ахведиани Н.Д., Садченко А.В., Прилепская Е.А., Смерницкий А.М., Пушкарь Д.Ю. Функциональный фимоз: распространенность, особенности диагностики и лечения в амбулаторной практике. Урология 2022;(5):54–58 doi: 10.18565/urology.2022.5.54-58
20. Hayashi Y, Kojima Y, Mizuno K, Kohri K. Prepuce: phimosis, paraphimosis, and circumcision. Scientific World Journal. 2011;11:289-301. doi: 10.1100/tsw.2011.31
21. McPhee AS, Stormont G, McKay AC. Phimosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30247847.
22. Tomita K, Kakizawa Y, Yoshida M. [A case of true phimosis with bilateral hydroureteronephrosis and bilateral vesicoureteral reflux]. Hinyokika Kiyo. 1991;37(3):283-285
23. Sancaktutar AA, Kilinçaslan H, Atar M, Söylemez H, Penbegül N, Bozkurt Y, Tepeler A. Severe phimosis leading to obstructive uropathy in a boy with lichen sclerosus. Scand J Urol Nephrol. 2012;46(5):371-374. doi: 10.3109/00365599.2012.689007
24. Шарипов Ф. Национальные клинические протоколы по нозологии «Фимоз и парафимоз» / под ред.. 1-е изд. Ташкент –2024.- 39с.
25. Carilli M, Asimakopoulos AD, Pastore S, Germani S, Orecchia L, Agrò EF, Miano R. Can circumcision be avoided in adult male with phimosis? Results of the PhimoStop™ prospective trial. Transl Androl Urol. 2021 Nov;10(11):4152-4160. doi: 10.21037/tau-21-673. PMID: 34984181; PMCID: PMC8661253.

26. Rosato E, Miano R, Germani S, Asimakopoulos AD. Phimosis in Adults: Narrative Review of the New Available Devices and the Standard Treatments. Clin Pract. 2024 Feb 18;14(1):361-376. doi: 10.3390/clinpract14010028
27. Lygas A, Joshi HB. An evaluation of the pharmacotherapeutic options for the treatment of adult phimosis. A systematic review of the evidence. Expert Opin Pharmacother. 2022 Jun;23(9):1115-1122. doi: 10.1080/14656566.2022.2075697
28. Ghysel C, Vander Eeckt K, Bogaert GA. Long-term efficiency of skin stretching and a topical corticoid cream application for unretractable foreskin and phimosis in prepubertal boys. Urol Int. 2009;82(1):81-88. doi: 10.1159/000176031
29. Turner CD, Kim HL, Cromie WJ. Dorsal band traction for reduction of paraphimosis. Urology. 1999;54(5):917-918. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00320-9
30. Houghton GR. The "iced-glove" method of treatment of paraphimosis. Br J Surg. 1973;60(11):876-877. doi: 10.1002/bjs.1800601110
31. Kerwat R, Shandall A, Stephenson B. Reduction of paraphimosis with granulated sugar. Br J Urol. 1998;82(5):755. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00902.x
32. González Fernández M, Sousa Escandón MA, Parra Muntaner L, López Pacios JC. Azúcar: tratamiento de elección en la parafimosis irreductible [Sugar: treatment of choice in irreducible paraphimosis]. Actas Urol Esp. 2001;25(5):393-395. Spanish. doi: 10.1016/s0210-4806(01)72638-1
33. Anand A, Kapoor S. Mannitol for paraphimosis reduction. Urol Int. 2013;90(1):106-108. doi: 10.1159/000343737
34. Reynard JM, Barua J.M Reduction of paraphimosis the simple ways –the Dundee Technique. BJU Int. 1999; 83: 859–860.
35. Kumar V, Javle P. Modified puncture technique for reduction of paraphymosis. Ann R Coll Surg Engl. 2001;83(2):126-127.
36. Shabanzadeh DM, Clausen S, Maigaard K, Fode M. Male Circumcision Complications - A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. Urology. 2021;152:25-34. doi: 10.1016/j.urology.2021.01.041
37. Totaro A, Volpe A, Racioppi M, Pinto F, Sacco E, Bassi PF. La circoncisione tra storia, religione e giurisdizione [Circumcision: history, religion and law]. Urologia. 2011;78(1):1-9. Italian. doi: 10.5301/ru.2011.6433
38. Han H, Xie DW, Zhou XG, Zhang XD. Novel penile circumcision suturing devices versus the shang ring for adult male circumcision: a prospective study. Int Braz J Urol. 2017;43(4):736-745. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.020

39. Xu Y, Li F, Li Z, Guan W, Wu Y, Ouyang Y, Zhao Y, Liu C. A prospective, randomized controlled trial of circumcision in adult males using the CO2 laser: modified technique compared with the conventional dorsal-slit technique. Photomed Laser Surg. 2013;31(9):422-427. doi: 10.1089/pho.2013.3550
40. Scarcella S, Law YXT, Bravi CA, Piazza P, Heldwein FL, Ronchi P, Lacetera V, Beatrici V, Gauhar V, Castellani D. Does using a laser improve outcomes of conventional circumcision in adult and children populations? Results from a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2023;11(1):54-64. doi: 10.1111/andr.13321
41. Котов С.В., Павлов И.С., Корочкин Н.Д., Алекберов Э.М. Аппаратное обрезание крайней плоти: преимущества, выбор устройства и хирургическая техника. Вестник урологии. 2024;12(4):114-120. doi: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-114-120
42. Peng YF, Cheng Y, Wang GY, Wang SQ, Jia C, Yang BH, Zhu R, Jian SC, Li QW, Geng DW. Clinical application of a new device for minimally invasive circumcision. Asian J Androl. 2008;10(3):447-454. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00411.x
43. Hohlfeld A, Ebrahim S, Shaik MZ, Kredo T. Circumcision devices versus standard surgical techniques in adolescent and adult male circumcisions. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD012250. doi: 10.1002/14651858.CD012250.pub2
44. Güler Y, Özmerdiven GÇ, Erbin A. Comparison of ring instruments and classic circumcision methods: a systematic review and meta-analysis. Arab J Urol. 2022;20(3):144-158. doi: 10.1080/2090598X.2022.2071545
45. Fan Y, Cao D, Wei Q, Tang Z, Tan P, Yang L, Liu L, Liu Z, Li X, Xue W. The characteristics of circular disposable devices and in situ devices for optimizing male circumcision: a network meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:25514. doi: 10.1038/srep2551
46. Huang YC, Huang YK, Chen CS, Shindel AW, Wu CF, Lin JH, Chiu KH, Yang TH, Shi CS. Phimosis with Preputial Fissures as a Predictor of Undiagnosed Type 2 Diabetes in Adults. Acta Derm Venereol. 2016 Mar;96(3):377-80. doi: 10.2340/00015555-2244. PMID: 26349852.
47. Shah VS, Jung NL, Lee DK, Nepple KG. Does Routine Pathology Analysis of Adult Circumcision Tissue Identify Penile Cancer? Urology. 2015 Jun;85(6):1431-1434. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.065. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25872693; PMCID: PMC5018204.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Аль-Шукри Сальман Хасунович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ (руководитель)
2. Аль-Шукри Адель Сальманович - д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения №1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава Р
3. Амдий Рефат Эльдарович - д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ
4. Боровец Сергей Юрьевич - д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ
5. Кузьмин Игорь Валентинович - д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ
6. Максимова Альбина Вадимовна – врач-уролог, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-уролог
2. Врач-хирург
3. Врач общей практики (семейный врач);

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

● консенсус экспертов;

● оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

● обзоры опубликованных мета-анализов;

● систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

● Внешняя экспертная оценка.

● Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

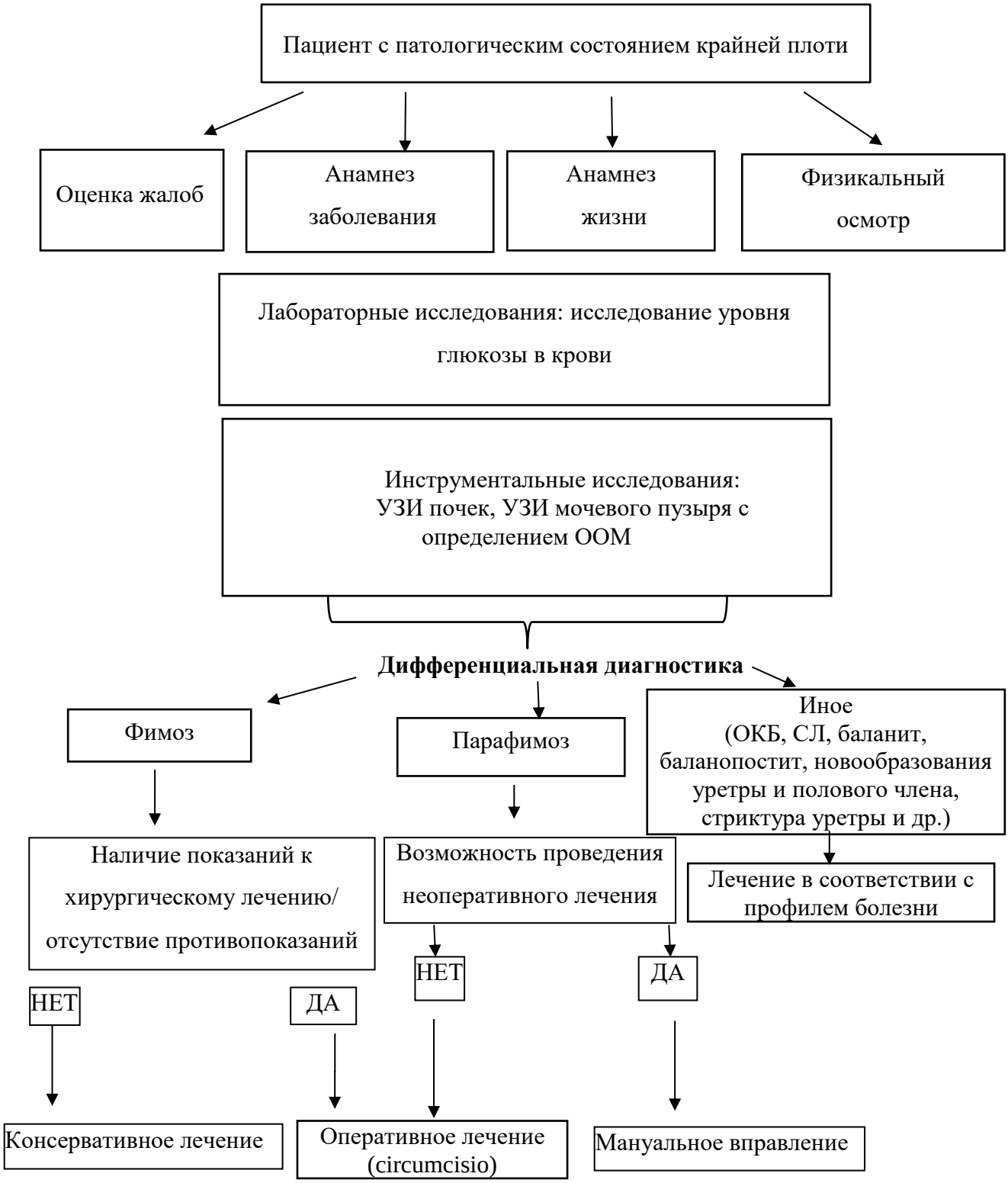
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Клинические рекомендации Российского общества урологов.

2 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 907н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология" (с изменениями и дополнениями)

3 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации»…..

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Фимоз является врождённым или приобретённым состоянием, характеризующимся сужением просвета крайней плоти с затруднением или невозможностью обнажения головки полового члена. У мальчиков до 5 лет фимоз рассматривается как физиологический и не требует лечения, если нет осложнений, в первую очередь инфекционно-воспалительных. К этому возрасту фимоз, как правило, проходит самостоятельно. Фимоз может появиться во взрослом возрасте. Выделяют несколько факторов, которые повышают риск его развития. К ним относятся воспаление головки и крайней плоти, травма полового члена, сахарный диабет. У пациентов с фимозом может отмечаться нарушение оттока мочи вплоть до задержки мочи, боли при эрекции, иногда невозможность осуществления полового акта. Фимоз часто развивается на фоне воспаления головки и крайней плоти. Для профилактики фимоза необходимо соблюдать гигиену и тщательно промывать водой и мыльным раствором головку и крайнюю плоть. Лечение фимоза зависит от его выраженности и наличия осложнений. В ряду случаев фимоз разрешается после проведения консервативного лечения, однако чаще всего приходится выполнять операцию - круговое иссечение крайней плоти (обрезание).

Парафимоз — это острое патологическое состояние, при котором головка полового члена сдавлена и ущемлена суженной крайней плотью, которая сместилась за венечную борозду, увеличилась в объеме из-за отека, образовала сдавливающее кольцо и не может самостоятельно возвратиться в нормальное положение. Парафимоз может являться осложнением фимоза — сужения крайней плоти или может возникать, когда после урологических манипуляций (катетеризации мочеиспускательного канала, цистоскопии) и обнажения головки крайняя плоть осталась за венечной бороздой головки полового члена. Также причинами парафимоза могут быть принудительное насильственное оттягивание крайней плоти, травма головки и крайней плоти при половом акте или мастурбации, воспаление головки полового члена и крайней плоти, аллергические реакции, осложнения венерических заболеваний. Признаками парафимоза являются резкая боль в области головки полового члена, наличие сдавливающего кольца крайней плоти за головкой полового члена, отек и покраснение или даже посинение головки полового члена и невозможность самостоятельно вернуть крайнюю плоть в исходное положение. Если парафимоз не лечить, может развиться воспаление и отмирание тканей головки полового члена.

При появлении симптомов необходимо срочно обратиться к врачу-урологу. Самолечение опасно. Максимально раннее обращение обеспечивает успешное лечение и

предупредит осложнения. Врач проведет попытку вправления крайней плоти, при невозможности вправить крайнюю плоть необходимо выполнить хирургическое лечение для ликвидации ущемляющего кольца крайней плоти.

Для профилактики парафимоза необходимо избегать насильственного открывания головки полового члена, травмы полового члена при половом акте или мастурбации, закрывать головку полового члена крайней плотью после медицинских процедур при которых открывалась головка полового члена. Также необходимо соблюдение личной гигиены половых органов, лечение фимоза и воспалительных заболеваний в урогенитальной области, обращаться к врачу при болезненных ощущениях, затруднениях при открывании головки полового члена.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

В Приложениях Г1 – Приложениях ГN указываются шкалы, опросники и другие валидизированные методы оценки состояния пациента, прогноза рисков возникновения осложнений и прогноза развития заболевания/состояния
При размещении шкал представляется оригинальное название и/или название на русском языке.
Представляется также паспорт шкалы с заполнением всех пунктов (источник: публикация с валидацией и при наличии - официальный сайт), тип, назначение, содержание (шаблон), ключ (интерпретация) – см. ниже

Не предполагается в рамках данных клинических рекомендаций.

Утверждено:
Общероссийская общественная
организация «Ассоциация
врачей-офтальмологов»
президент, академик РАН
_____ Нероев В.В.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Ретинальные артериальные окклюзии

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **H34.0, H34.1, H34.2**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ....5

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)....7

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2.1 Особенности кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. 7
1.2.2. Основные формы и механизмы нарушения кровообращения при РАО 8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)... 12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ 14

2.1 Жалобы и анамнез....14
2.2 Физикальное обследование 15
2.3 Лабораторные диагностические исследования 15
2.4 Инструментальные диагностические исследования....16
2.5 Иные диагностические исследования....20

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ....23

3.1 Консервативное лечение 23
3.2 Лазерное лечение....24
3.3 Хирургическое лечение 25
3.4 Диетотерапия 25

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ 25

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ....27

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 29

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ) 30

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 31

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 32

ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 39

ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 41

ПРИЛОЖЕНИЕ А3. СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 43

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА 44

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ 45

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ 47

Список сокращений

ВГД — внутриглазное давление
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВСА — внутренняя сонная артерия
ГА — глазная артерия
ГКА — гигантоклеточный артериит
ДЗН — диск зрительного нерва
ЗКЦА — задняя короткая цилиарная артерия
ЗН — зрительный нерв
КТ — компьютерная томография
МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения
МРТ — магнитно-резонансная томография
НСА - наружная сонная артерия
ОАЗД — относительный афферентный зрачковый дефект
ОВЦАС — окклюзия ветви центральной артерии сетчатки
ОГА — окклюзия глазной артерии
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОКТ-А — оптическая когерентная томография в режиме ангиографии
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОЦАС — окклюзия центральной артерии сетчатки
ОЦВС — окклюзия центральной вены сетчатки
ОЦРА — окклюзия цилиоретинальной артерии
ПОСМ — парацентральная острая срединная макулопатия (paracentral acute middle maculopathy — PAMM)
ПРЛК — панретинальная лазерная коагуляция
РАО — ретинальная артериальная окклюзия
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
СМП — скорая медицинская помощь
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ТБПЗ — транзиторная бинокулярная потеря зрения
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТМПЗ — транзиторная монокулярная потеря зрения (amaurosis fugax)
ТПЗ — транзиторная потеря зрения
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФАГ — флюоресцентная ангиография глазного дна
ЦАС — центральная артерия сетчатки
ЦРА — цилиоретинальная артерия
ЭРГ — электроретинография

Термины и определения

Окклюзия центральной артерии сетчатки (ОЦАС) – острое нарушение кровообращения в основном стволе центральной артерии сетчатки с ишемией сетчатки или без нее.

Артериитная ОЦАС - ОЦАС, связанная с системным васкулитом.

Неартериитная ОЦАС - ОЦАС, не связанная с системным васкулитом (наиболее часто – вследствие эмболии).

Окклюзия ветви центральной артерии сетчатки (ОВЦАС) - острое нарушение кровотока по ветви центральной артерии сетчатки второго или третьего порядка из-за тромбоэмболии или вазоспазма с ишемией сетчатки или без нее.

Окклюзия глазной артерии (ОГА) - острое нарушение кровотока в глазной артерии с ретинальной и/или хориоидальной ишемией или без нее.

Парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ - paracentral acute middle maculopathy — PAMM) - состояние, связанное с нарушением артериального кровоснабжения сетчатки. Может протекать как самостоятельное заболевание или сочетаться с другими заболеваниями сосудов сетчатки, при этом локальные микроциркуляторные нарушения происходят лишь на уровне внутреннего ядерного слоя, вызывая временное снижение зрения и ограниченные изменения в парацентральной части поля зрения.

Реперфузированная (преходящая) ОЦАС - вариант ОЦАС, являющийся следствием кратковременного нарушения кровотока и проявляющийся сочетанием выраженной внезапной потери зрения и классической офтальмоскопической картины ОЦАС.

Транзиторная монокулярная потеря зрения (ТМПЗ - amaurosis fugax) - преходящая, безболезненная, монокулярная потеря зрения с последующим его восстановлением.

ОЦАС с сохранением кровотока в цилиоретинальной артерии - ОЦАС, возникающая при наличии функционирующей цилиоретинальной артерии.

Биомикроскопия глаза — метод прижизненного визуального исследования оптических сред и тканей глаза, основанный на создании контраста между освещенными и неосвещенными участками, проводимый при помощи щелевой лампы и дополнительных диагностических линз (в частности, для биомикроскопии глазного дна).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — диагностический неинвазивный бесконтактный метод прижизненной визуализации, качественного и количественного анализа

морфологических особенностей структур глазного дна, основанный на принципе световой интерферометрии.

Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии (ОКТ-А) — диагностический неинвазивный бесконтактный метод прижизненной визуализации, качественного и количественного анализа микроциркуляции в структурах глазного дна с учетом сегментации слоев глазного дна.

Симптом «вишневого пятна» («вишневой косточки») - клинически значимый офтальмоскопический признак ряда патологических состояний, сопровождающихся ишемией сетчатки: красноватая область в центре макулы, окружённая бледной (помутневшей из-за утолщения и потери прозрачности) сетчаткой.

Относительный афферентный зрачковый дефект (ОАЗД, зрачок Marcus-Gunn) — асимметрия афферентных зрачковых импульсов, являющаяся чувствительным индикатором одностороннего или асимметричного повреждения афферентного звена зрачкового рефлекса на свет.

Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ, ангиография с флюоресцеином натрия) — диагностический метод, позволяющий выявить нарушения сосудистого русла на глазном дне, оценить состояние наружного и внутреннего гематоретинальных барьеров путем регистрации пассажа красителя (внутривенно вводимого флюоресцеина натрия) по сосудам глаза в режиме фото- и видеонаблюдения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ретинальная артериальная окклюзия (РАО) – это неотложное офтальмологическое состояние, связанное с нарушением кровотока по артериальным сосудам (глазной артерии, центральной артерии сетчатки или ее ветвям, цилиоретинальной артерии) вследствие различных причин (спазма, тромбоза, эмболии или воспаления), характеризующееся временным или стойким снижением зрения с клинической картиной ишемии внутренних слоёв сетчатки или без таковой.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Патогенетическим механизмом, объединяющим все формы РАО, которые можно подразделить на воспалительные и невоспалительные, является гипоперфузия (нарушение кровоснабжения) сетчатки, реже хориоидеи или зрительного нерва (ЗН). РАО может возникнуть в любом из сосудов, обеспечивающих кровоснабжение глаза.

1.2.1 Особенности кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва.

Основной артерией, снабжающей глаз, включая сетчатку, и окружающие структуры (в том числе частично ЗН), является глазная артерия (ГА - arteria ophthalmica). ГА – сосуд диаметром около 2 мм; у подавляющего большинства людей он является ветвью внутренней сонной артерии (ВСА). После отхождения ГА диаметр ВСА уменьшается с 5,4 мм до 3,8 мм. Считают, что такое сужение калибра ВСА приводит к повышению давления крови в ГА, обеспечивая при этом более интенсивный кровоток. ГА проходит чаще всего через canalis opticus в глазницу, располагаясь под зрительным нервом. В глазнице на расстоянии приблизительно 15–18 мм от заднего полюса глазного яблока она переходит с наружной стороны нерва на верхнюю поверхность, огибает его, образуя дугу. Далее ГА проходит под верхней прямой мышцей, направляется к медиальной стенке глазницы и по пути раздаёт ряд ветвей, которые распределяются в следующей последовательности: 1) слёзная артерия; 2) центральная артерия сетчатки (ЦАС); 3) задние цилиарные (ресничные) артерии; 4) мышечные артерии; 5) задняя решётчатая артерия; 6) передняя решётчатая артерия; 7) надглазничная артерия; 8) медиальные артерии век; 9) надблоковая артерия; 10) дорсальная артерия носа [1].

ЦАС, которая проходит к глазному яблоку в толще ЗН, на диске зрительно нерва (ДЗН) делится на верхнюю и нижнюю ветви, каждая из которых в свою очередь делится на носовую и височную артериолы, не имеющих между собой анастомозов. ЦАС является основным

источником крови для внутренних слоев сетчатки. Кроме того, в кровоснабжении внутренних слоёв сетчатки в центральной зоне могут принимать участие непостоянные дополнительные сосуды – цилиоретинальные артерии (выявляются у 6,9%-49,5% людей в количестве от 1 до 3), являющиеся ветвью задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) и выходящие непосредственно на ДЗН с височной его стороны или в перипапиллярной зоне [2]. Цилиоретинальная артерия (ЦРА) кровоснабжает височную часть макулы с полным или частичным захватом перифовеолярной зоны. ЗКЦА также являются ветвями ГА, они кровоснабжают сосудистую оболочку и наружные слои сетчатки (через хориокапилляры).

Встречаются варианты отхождения ГА от других мозговых артерий и вариант развития ЦАС с делением на верхнюю и нижнюю ветвь непосредственно в толще ЗН. У ряда лиц имеется хорошо выраженное коллатеральное кровообращение между ГА и наружной сонной артерией (НСА). Это оказывает существенное положительное влияние на кровоснабжение глаза даже в условиях полной окклюзии ВСА.

Ветви ЦАС отдают отдельные прекапиллярные артериолы, которые вместе с прекапиллярными венулами образуют вокруг макулы перифовеальное капиллярное кольцо, состоящее только из капилляров поверхностного капиллярного сплетения (ПКС). Благодаря «ныряющим» капиллярам формируются среднее и глубокое капиллярные сплетения, отток крови от которых происходит непосредственно в прекапиллярные венулы ПКС.

1.2.2. Основные формы и механизмы нарушения кровообращения при РАО

Нарушение кровообращение в ГА и её ветвях может носить острый или хронический характер.

К острым формам относят: окклюзию ГА, окклюзию ЦАС и ее ветвей, окклюзию параоптических ЗКЦА (клинически проявляющуюся развитием передней ишемической нейрооптикопатии) и окклюзии ЦРА, а также развитие парацентральной острой срединной макулопатии (ПОСМ). Хронические формы: ретинопатия венозного стаза, как проявление глазного ишемического синдрома, и развитие эпизодов транзиторной монокулярной потери зрения (ТМПЗ) [3-5].

Основными механизмами нарушения кровообращения сетчатки и ЗН являются:

• ***гипоперфузия***, связанная с заболеваниями наружной и внутренней сонной артерий (аномалия развития сосудов в системе брахиоцефальных артерий (БЦА), а также стеноз, обусловленный атеросклеротическим поражением). По данным дуплексного сканирования БЦА, у 34-40% пациентов с окклюзией ЦАС и у 30% пациентов с окклюзией ветви ЦАС выявляется ипсилатеральный стеноз ВСА, сужающий просвет сосуда на 50% и более [6]. Также гипоперфузию может вызвать острый ангиоспазм, связанный с резким падением артериального

давления (при избыточном гипотензивном эффекте лекарственных препаратов, массивной кровопотере, использовании сосудосуживающих средств при хирургии ЛОР-органов, органов ротовой полости и периорбитальной зоны) [7, 8].

• ***эмболия*** - источником тромбоцитарных и фибриновых эмболов являются полость сердца, заболевания клапанного аппарата сердца, миксома, нестабильная поверхность атеросклеротической бляшки сосудов системы БЦА, тромбоз аневризмы ВСА в глазном сегменте, расслоение ВСА и др. [9]. Эхокардиография, выполненная пациентам с ОЦАС, выявила эмболический источник в полости сердца у 52% больных, наиболее часто источником являлся аортальный клапан или сочетанное поражение аортального и митрального клапана, связанное с кальцинозом. Источником холестериновых эмболов (эмболы/бляшки Холленхорста) являются атеросклеротические бляшки сонных артерий. выявляемые при ОЦАС в 71%, а при ОВЦАС в 66% случаев [6]. В 74% случаев эмболы представляют из себя скопление холестерина, в 10,5% случаев содержат кальций, в 15,5% - фибрин и тромбоциты. Наличие эмбола в просвете артериального сосуда признак непостоянный. Эмбол может находиться в проксимальном отделе ЦАС и быть недоступным осмотру, может распасться или мигрировать [6]. Эмболия также может иметь ятрогенную природу: попадание в ГА через коллатеральный кровоток некоторых средств, используемых в косметологии (филлеры, обогащенная тромбоцитами плазма и др.) [10].

• ***воспаление,*** ассоциированное с такими заболеваниями, как гигантоклеточный артериит, синдром Сусака, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, антифосфолипидный синдром, гранулематоз с полиангиитом и артериит Такаясу [11]. По всей вероятности, иммуноопосредованное воспаление является причиной локальных ретиноваскулитов, ассоциированных с внутриглазным введением некоторых лекарственных препаратов (в т.ч. ванкомицина, пегцетакоплана, нескольких антиангиогенных препаратов и некоторых других) [12]. Аутоиммунное воспаление рассматривается как одна из наиболее вероятных причин «пурчероподобной» (англ. Purtscher-like) ретинопатии, которую относят к окклюзионной микроваскулопатии, развивающейся на фоне панкреатита, почечной недостаточности и аутоиммунных заболеваний [13].

• ***вазоспазм***, вызванный заболеваниями нервной системы (мигрень, затылочная эпилепсия, синдром задней обратимой энцефалопатии, истерия) [14].

• ***тромбоз in situ,*** возникающий из-за различных нарушений, включая атеросклеротические заболевания, коллагенозы, воспаление и гиперкоагуляцию [15, 16].

Факторы риска развития РАО.

Характерные для РАО факторы риска и демографические характеристики схожи с таковыми для ишемического церебрального инсульта и инфаркта миокарда.

• **Основные:** артериальная гипертензия (73%), артериальная гипотония, гипергликемия (14%), гиперлипидемия (49%), ожирение (82%), курение (49%) [17-19].

• **Дополнительные:** гиперкоагуляционные состояния (антифосфолипидный синдром, другие формы врожденной и приобретенной тромбофилии, злокачественные новообразования, в т.ч. миелопролиферативные заболевания) [6, 20], офтальмологические причины, оказывающие косвенное влияние на перфузионное давление и затрудняющие кровоток (отек ДЗН, друзы ДЗН, интермиттирующая закрытоугольная глаукома) [14].

Примерно в 25–30% случаев установить этиологию РАО не удаётся [21].

Кратковременная гипоперфузия сетчатки обычно не вызывает изменений ее структуры. Экспериментально доказано, что полное прекращение кровотока в ЦАС в течение 97 минут не приводит к необратимым изменениям у приматов, однако период полной окклюзии, превышающий 240 минут, вызывает обширные и необратимые изменения всех ее слоев (в первую очередь страдают ганглиозный и внутренний ядерный слои). Экспериментальная модель ЦАС не может дать достоверного представления о времени гибели ганглиозных клеток сетчатки, которые, по сути, являются клетками центральной нервной системы. Гибель нейронов головного мозга при остановке кровотока по мозговым артериям в ходе операции происходит спустя 5 минут. Это связано с тем, что скорость потребления кислорода мозгом одна из самых высоких в организме и составляет около 3,5 мл/100 г/мин. Более высокая скорость потребления кислорода только у внутренних слоев сетчатки человека - от 8 до 13 мл/100 г/мин. В связи с этим считается, что необратимые изменения в условиях полной окклюзии ГА или ЦАС наступают через 5-15 минут, а возможное улучшение зрительных функций в более позднем периоде может объясняться сохранением остаточного кровотока [22]. При этом наружные слои сетчатки, получающие кровоснабжение из хориоидальных сосудов, остаются интактными, а внутренние слои могут частично сохранить функциональную активность.

В последнее десятилетие благодаря прижизненному изучению структур сетчатки с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) было описано еще одно состояние, связанное с нарушением артериального кровоснабжения сетчатки - ПОСМ. Патогенез этого состояния продолжает изучаться. Известно, что ПОСМ может протекать как самостоятельное заболевание или сочетаться с другими заболеваниями сосудов сетчатки. В частности, ПОСМ выявляется у 50% пациентов с РАО, в 63,5% случаев – при диагнозе ОЦАС и в 36,5% случаев - при окклюзии ветви ЦАС (ОВЦАС). При ПОСМ локальные микроциркуляторные нарушения

происходят лишь на уровне внутреннего ядерного слоя, вызывая временное снижение зрения и ограниченные изменения в парацентральной части поля зрения [23, 24].

ТМПЗ с точки зрения патофизиологии не рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, так как является одним из проявлений транзиторной ишемической атаки при атеросклеротическом поражении БЦА.

Развитие РАО является одним из проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, повышая риск развития острого нарушения мозгового кровообращения на 2-3% и сокращая продолжительность жизни на 5,5 лет [25, 26].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общая частота развития ОЦАС составляет от 1 до 2,7 на 100 000 населения, чаще заболевание развивается у мужчин. Двусторонняя окклюзия ЦАС наблюдается менее, чем в 2% случаев [27-30]. Заболевание является возраст-зависимым: каждые десять лет увеличения возраста населения ведут к двукратному увеличению распространенности; в возрасте 80 лет и старше частота возникновения ОЦАС составляет около 10 на 100 000 человек в год [31].

Заболеваемость ОВЦАС несколько выше — 4,99/100 000 человеко-лет [32].

Данные о распространенности ТМПЗ коррелирует с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц, перенёсших эпизод ТМПЗ, в 18,9% случаев, выявляется гемодинамически значимый стеноз ВСА, требующий срочного хирургического лечения в 14,2% случаев. Распространенность стеноза ВСА у лиц с ТМПЗ значимо выше, чем у лиц, перенесших ОНМК, у которых эти цифры составляют 5-12% [33].

ТМПЗ чаще всего свидетельствует о хронической гипоперфузии зрительного нерва, сетчатки и глазного яблока в целом и обычно встречается у пациентов старше 50 лет, имеющих сосудистые факторы риска, включая гипертонию, гиперхолестеринемию, курение, предшествующие эпизоды транзиторных ишемических атак (ТИА) и перемежающуюся хромоту. Риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с ТМПЗ оценивается в 2% в год и повышается до 3% в год у имевших в анамнезе ретинальную эмболию [7]. По данным S.S.Hayreh. и M.B.Zimmerman, ТМПЗ встречался при различных глазных сосудистых окклюзиях со следующей частотой: ОЦАС – в 12,18% случаев, ОВЦАС – 14,20%, ОЦВС – 4,86%, ОЦВС+ОЦРА – 37,84%, гемицентральной венозной окклюзии - 13,43%, окклюзии ветви центральной вены сетчатки – 0,35%, глазном ишемическом синдроме – 15,38%, неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии (ПИН) – 2,54%, гигантоклеточном артериите (ГКА) – 26,53% [34].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

H34.0 — Преходящая ретинальная артериальная окклюзия

H34.1 — Центральная ретинальная артериальная окклюзия

H34.2 — Другие ретинальные артериальные окклюзии

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классически принято выделять следующие формы РАО:

- Транзиторная монокулярная потеря зрения – ТМПЗ (amaurosis fugax)
- Окклюзию ЦАС (ОЦАС)
- Окклюзию ветви ЦАС (ОВЦАС)
- Окклюзию ЦРА [35].

Ранее также использовались такие термины, как «тромбоэмболия ЦАС и ее ветвей», «острое нарушение кровообращения в артериях сетчатки».

Относительно недавно представления претерпели определённые изменения. Это связано с тем, что ранее ОЦАС считалась единым заболеванием, однако исследования S.S.Hayreh с соавт. [36, 37] позволили выделить четыре её разновидности с различными клиническими проявлениями:

1. Неартериитная ОЦАС (частота оценивается в 66% от всех ОЦАС): случаи с классической клинической картиной ОЦАС (офтальмоскопический симптом «вишнёвого пятна», отсутствующее или слабое остаточное кровообращение в сетчатке) при отсутствии признаков ГКА.

2. Неартериитная ОЦАС с сохранением цилиоретинальной артерии (13%): наличие функционирующей цилиоретинальной артерии при ОЦАС может способствовать сохранению кровообращения в ее бассейне и более высоких зрительных функций, что обусловливает важность выделения данной категории заболевания.

3. Артериитная ОЦАС (5%): чаще всего развивается на фоне височного артериита, являющегося проявлением ГКА. Менее распространенными васкулитами, приводящими к развитию данной формы заболевания, являются узелковый полиартериит, гранулематоз с полиангиитом, синдром Чардж-Стросса и болезнь Бехчета.

В большинстве случаев артериитная ОЦАС сочетается с различными формами артериитной нейрооптикопатии [38, 39]. Следовательно, потеря зрения является результатом

острой ишемии не только сетчатки, но зрительного нерва.

4. Реперфузированная неартериитная ОЦАС. Представляет собой кратковременное снижение или потерю зрения. Этот вариант может быть связан с двумя механизмами: кратковременным внезапным падением перфузионного давления в сосудистом русле сетчатки ниже критического уровня или миграцией эмбола, вызывавшего окклюзию ЦАС. Исход в отношении зрительных функций при этом типе ОЦАС зависит от продолжительности нарушения кровотока в ЦАС [40].

Современная версия классификации РАО, учитывающая данные анатомии и патофизиологии, выглядит так [41]:

Существуют и другие классификации РАО. Так, D.P.Schmidt с соавт. предложили разделять ОЦАС по степени выраженности определенных критериев, основным из которых является нарушение кровотока, оцениваемое по флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ) [42]. Также предложено классифицировать РАО в зависимости от изменений толщины и отражательной способности сетчатки, коррелирующих с тяжестью ее ишемии [43].

В 2013 году Американская ассоциация кардиологов и Американская ассоциация по инсульту опубликовали обновлённую классификацию нарушений мозгового кровообращения, в которой ОЦАС и ОВЦАС относятся к инфарктам центральной нервной системы, а ТМПЗ – к транзиторным ишемическим атакам [44, 45].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РАО – это острое нарушение кровообращения в сетчатке, связанное со спазмом, эмболией, тромбозом или воспалением артерий, кровоснабжающих сетчатку. Диагноз РАО может быть поставлен на основании:

- жалоб пациента на внезапное безболезненное монокулярное снижение зрения;

- снижения остроты зрения вплоть до светоощущения;

- нарушения зрачковых реакций;

- наличия относительного афферентного зрачкового дефекта (ОАЗД);

- характерных изменений на глазном дне: ДЗН бледен и отёчен, сетчатка молочно-белого цвета, при этом центральная часть макулы выгладит ярко-розовой («симптом вишневого пятна»), артерии сетчатки при этом резко сужены, кровоток в них прерывист [35].

Наиболее тяжёлым осложнением РАО является развитие неоваскуляризации заднего и/или переднего отрезка глаза, обусловленной хронической ишемией сетчатки, возникающей в случаях, когда не произошло реперфузии поражённого сосуда. Распространённость неоваскулярных осложнений после ОЦАС варьирует в диапазоне 2,5–31,6%, а среднее время их развития составляет 8,5 недель (от 2 до 16 недель) [46, 47].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика РАО должна быть направлена на выявление патологических изменений глазного дна, основных системных факторов риска возникновения и прогрессирования заболевания, а также наличия противопоказаний к проведению различных методов лечения. Цели и объём проводимых диагностических мероприятий при РАО напрямую зависят от давности заболевания.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза (A01.26.001) у всех пациентов с острым снижением зрительных функций с целью выявления подозрения на РАО [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *для РАО характерны жалобы пациентов на внезапную полную или частичную потерю зрения на одном глазу, которая происходит в течение нескольких секунд.*

Пациенты могут сообщать о предшествующей преходящей потере зрения и наличии сердечно-сосудистой патологии. При РАО происходит снижение зрения (вплоть до отсутствия светоощущения), а также возможно нарушение цветовосприятия и бинокулярного зрения [7, 35, 40].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** пальпаторное исследование пульса (А02.12.001) на височной артерии пациентам старше 50 лет с подозрением на ГКА [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *утолщение височной артерии и потеря пульса на височной артерии являются показателями, ассоциированными с диагнозом ГКА [48].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с наличием (или подозрением) на РАО исследование крови, включающее исследование уровня СРБ в сыворотке крови (А09.05.009) и исследование СОЭ (А12.05.001) в кратчайшие сроки с момента обращения пациента в медицинскую организацию с целью выявления артериитной этиологии РАО и определения тактики лечения [16, 35, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с наличием (или подозрением) на РАО исследование крови, включающее общий (клинический) анализ крови развернутый (В03.016.003), анализ крови биохимический общетерапевтический (В03.016.004), анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (В03.016.005), коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) (В03.005.006), исследование определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме (А12.05.027), определение международного нормализованного отношения (МНО) (А12.30.014), активированное частичное тромбопластиновое время (А12.05.039) с целью выявления возможных причин развития заболевания и определения тактики лечения [16, 21, 49, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Решение о госпитализации пациента в офтальмологическое отделение для обследования и лечения в условиях стационара при неартериитной форме РАО принимается в индивидуальном порядке с учетом общего состояния больного. При*

артериитной форме заболевания дальнейшее обследование и лечение проводится в условиях стационара, предпочтительно неврологического профиля, с углубленным обследованием перед назначением глюкокортикоидной терапии [50, 51]. *При госпитализации необходимо провести определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови (A26.06.082.002), определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови (A26.06.036), определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови (A26.06.041.002), определение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), качественное исследование (A26.05.021.002) [50].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** визометрия (A02.26.004) без коррекции и с оптимальной коррекцией всем пациентам с РАО при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью определения тяжести зрительных расстройств [21, 49].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Стандартным методом является оценка остроты зрения с помощью таблиц или проектора для проверки остроты зрения. Степень снижения остроты зрения при РАО может быть различной. При ОЦАС в зависимости от тяжести процесса острота зрения обычно (примерно в 80% случаев) варьирует от светоощущения до сотых долей единицы (здесь и далее приводятся показатели остроты зрения по десятичной шкале). Отсутствие светоощущения (абсолютная слепота), как правило указывает на окклюзию ГА (при этом следует исключить патологию зрительного нерва и окклюзию ЗКЦА). При наличии неповрежденной ЦРА зрение может быть высоким (до 0,8–1,0). При ОВЦАС острота зрения зависит от локализации и площади зоны ишемии и обычно составляет 0,02–0,1 [16, 51, 52].*

- **Рекомендуется** рефрактометрия (A03.26.008) в естественных условиях путем определения рефракции с помощью набора пробных линз (A02.26.013) и/или авторефрактометрии с узким зрачком (A12.26.016) с целью определения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) для точной оценки тяжести зрительных расстройств и контроля за эффективностью лечения [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Авторефрактометрия имеет ряд преимуществ перед субъективной рефрактометрией с пробными линзами. Во-первых, это объективный метод оценки*

рефракции, во-вторых, в условиях приемного отделения медицинского учреждения он позволит выполнить исследование не только врачу-офтальмологу или оптометристу, но и врачу общей практики (семейному) врачу [53].

- **Рекомендуется** офтальмотонометрия (A02.26.015) (в том числе, под местной анестезией с использованием препаратов из группы S01H – местные анестетики) всем пациентам с РАО и подозрением на неё при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью выявления нарушений офтальмотонуса [21, 51, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** периметрия кинетическая и/или скотометрия (тест Амслера-Маринчева, A02.26.008) и/или периметрия статическая (A02.26.005) и/или компьютерная периметрия (A03.26.020) (при наличии технических возможностей) пациентам с РАО с сохранённым предметным зрением в случае необходимости углубленного анализа функциональных нарушений при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью оценки световой чувствительности, дефектов поля зрения [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Изменения в поле зрения при РАО зависят от степени нарушения кровотока. У 8% пациентов имеется только сужение периферических границ поля зрения, в 3% случаев выявляется парацентральная скотома, в 19% - центральная и центроцекальная скотома, при значительной ишемии чаще всего сохраняется лишь небольшой «островок» поля зрения с височной стороны (59%) или поле зрения отсутствует (10%). Выраженность изменений поля зрения коррелирует с МКОЗ. Положительная динамика поля зрения наблюдается при неполной РАО в 39% случаев и чаще касается его периферических границ [40]. Возможность, необходимость проведения периметрических исследований определяется врачом-офтальмологом, исходя из особенностей пациента и патологии, с учётом доступных вариантов методики и возможных ограничений из инструкции к конкретному периметру.*

- **Рекомендуется** биомикроскопия (A03.26.001) переднего отдела глаза и стекловидного тела всем пациентам с РАО при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *биомикроскопию переднего отдела глазного яблока в обязательном*

порядке необходимо сначала проводить без мидриаза, поскольку расширение зрачка может затруднить выявление «ранней» (слабовыраженной) неоваскуляризации радужки [47].

- **Рекомендуется** оценка реакции зрачков на свет всем пациентам с РАО при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при полной ОЦАС прямая реакция зрачка на свет резко снижена или отсутствует; при частичной окклюзии возможно наличие относительного афферентного зрачкового дефекта (ОАЗД, зрачок Marcus-Gunn).*

Диагностика ОАЗД состоит в обследовании зрачка, измерении размера и формы его в рассеянном свете, в наблюдении за сокращением зрачка при освещении глаза ярким светом, а затем в наблюдении за возвращением размера зрачка к прежнему при отстранении света. При всех исследованиях каждый глаз проверяется отдельно. Оба зрачка должны одинаково сокращаться на свет и сохранять это сокращение при плавном, но быстром перемещении источника света от одного глаза к другому (тест с качающимся фонариком). Асимметричная реакция одного из зрачков, когда на него падает свет (от меньшего сужения и большего последующего расширения до полного отсутствии реакции на свет), указывает на относительный афферентный зрачковый дефект в этом глазу [35, 55].

- **Рекомендуется** гониоскопия (A03.26.002) под местной анестезией (с использованием препаратов из группы S01H – Местные анестетики) пациентам с РАО с повышенным уровнем внутриглазного давления, а также пациентам с последствиями РАО при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью определения причин повышения внутриглазного давления, диагностики осложнений и выработки оптимальной тактики ведения [47, 54, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *гониоскопия позволяет выявить закрытие или неоваскуляризацию радужно-роговичного угла в 10,9% случаев. Среднее время выявления неоваскуляризации переднего сегмента глаза после ОЦАС составляет 3 месяца (от 2 до 16 недель). С целью раннего выявления неоваскуляризации радужки и радужно-роговичного угла гониоскопию следует выполнить спустя 2 недели после развития заболевания и повторять не реже 1 раза в месяц первые 4 месяца, далее исследования могут выполняться по показаниям [47, 56].*

- **Рекомендуется** биомикроскопия глазного дна (A03.26.018) и/или офтальмоскопия (A02.26.003) в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием препарата из группы

S01FA: Антихолинергические средства или офтальмологических заболеваний средств диагностики (комбинация лекарственных средств из групп S01FA: Антихолинергические средства и S01FB: Симпатомиметики, кроме противоглаукомных препаратов)) всем пациентам всем пациентам с РАО при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью выявления изменений на глазном дне, оценки их тяжести, мониторинга и выбора оптимальной тактики ведения [53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *биомикроскопия глазного дна с асферическими линзами при помощи щелевой лампы (или офтальмоскопия непрямая и/или прямая) должна проводиться только с широким зрачком (в условиях медикаментозного мидриаза). Важно помнить, что до фармакологического расширения зрачка нужно оценить состояние передней камеры.*

- **Рекомендуется** оптическое исследование сетчатки с помощью компьютерного анализатора (A03.26.019, оно же – оптическая когерентная томография, ОКТ) (при наличии технических возможностей), в том числе в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием препарата из группы S01FA: Антихолинергические средства или офтальмологических заболеваний средств диагностики (комбинация лекарственных средств из групп S01FA: Антихолинергические средства и S01FB: Симпатомиметики, кроме противоглаукомных препаратов)) пациентам с РАО или с подозрением на её наличие при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью количественной и качественной оценки состояния сетчатки [41, 51, 54, 57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *необходимость и частота выполнения ОКТ определяется врачом-офтальмологом в зависимости от особенностей течения заболевания. Исследование рекомендуется выполнять в условиях фармакологического мидриаза, поскольку это значительно повышает качество сканирования.*

ОКТ выявляет гиперрефлективность и отек внутренних слоев сетчатки на острых стадиях. Степень отека сетчатки связана со зрительным прогнозом [51, 58]. В течение примерно 1 месяца внутренние слои сетчатки атрофируются и истончаются.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование (УЗИ) глазницы (A04.26.003) (при наличии технической возможности) пациентам с РАО (или подозрением на её наличие) в диагностически сложных случаях с целью исключения патологических изменений ретробульбарного отдела зрительного нерва и тканей орбиты [59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии *необходимость и частота УЗИ определяется врачом-офтальмологом в зависимости от особенностей течения заболевания. УЗИ может иметь преимущества перед другими методами визуализации для определения орбитальной патологии (например, сосудистых аномалий, патологии зрительного нерва и патологически увеличенных экстраокулярных мышц) [39].*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с наличием (или подозрением) на РАО с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения незамедлительный (в кратчайшие сроки с момента появления жалоб на монокулярную безболезненную потерю зрения) прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (B01.029.001) (при невозможности - прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный (B01.026.001) или прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный (B01.047.001)) [21, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с наличием (или подозрением) на РАО с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения незамедлительный прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (B01.023.001) (при невозможности - прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный (B01.047.001)) [21, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*: по современным представлениям РАО является состоянием, во многом схожим с церебральным ишемическим инсультом (а по мнению некоторых исследователей – одной из его форм) [35, 40, 60]. Необходимо учитывать, что распространённость сопутствующего РАО ишемического инсульта, зачастую бессимптомного, по данным ряда исследований составляет около 24% [60, 61]. Также известно, что среди пациентов с ТИА (одной из форм которого является ТМПЗ) у 10–15 % в течение 90 дней случается инсульт, причем примерно у половины из них ОНМК развивается в течение 48 часов [62, 63]. По этой причине, после постановки диагноза и первичного осмотра офтальмологом, учитывая высокий риск развития инсульта ситуация должна оцениваться неврологом [35].*

Обследование и лечение пациентов с ТМПЗ должно производиться в соответствии с Клиническими рекомендациями «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» [64].

Таким образом, целесообразна скорейшая доставка пациента с жалобами на

безболезненную монокулярную потерю зрения, к врачу-офтальмологу. При давности симптомов РАО менее 6 часов (терапевтическое окно для проведения тромболитической терапии потенциально возможного сопутствующего ОНМК) врач-офтальмолог незамедлительно выполняет сокращённое обследование пациента, включающее визометрию, офтальмоскопию (предпочтительно в условиях медикаментозного мидриаза) и при подтверждении диагноза РАО экстренно направляет пациента на консультацию врача-невролога (для исключения церебрального инсульта) [60].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный (B01.040.001) (при невозможности - прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный (B01.047.001) или прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный (B01.026.001) всем пациентам с подозрением на артериитную этиологию РАО для определения показаний к терапии высокими дозами кортикостероидов и/или необходимости в дообследовании [16, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с РАО с подозрением на ОНМК при отсутствии возможности приема (осмотра, консультации) врача-невролога проведение бесконтрастной компьютерной томографии головного мозга (A06.23.004) или магнитно-резонансной томографии головного мозга (A05.23.009) с целью выявления поражения головного мозга [27, 35, 53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** флюорография легких (A06.09.006) или флюорография легких цифровая (A06.09.006.001), или рентгенография легких (A06.09.007), или рентгенография легких цифровая (A06.09.007.002) пациентам с РАО при подготовке к госпитализации с иной целью (включая медикаментозное или лазерное лечение, диагностические мероприятия) для оценки общего статуса, выявления сопутствующих заболеваний и возможных противопоказаний к данным видам лечения, минимизирования риска осложнений [35, 41, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы (A05.10.006) с расшифровкой, описанием и интерпретацией электрокардиографических данных (A05.10.004) всем пациентам с РАО при подготовке к госпитализации с иной целью (включая медикаментозное или лазерное лечение, диагностические мероприятия) для оценки общего статуса, выявления сопутствующих заболеваний и возможных противопоказаний к данным видам лечения,

минимизирования риска осложнений [35, 41, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Однозначно установить точное время развития необратимых изменений при нарушении артериального кровообращения в сетчатке невозможно (см. раздел 1.2.). Вероятность частичного восстановления зрительных функций зависит от тяжести исходного состояния (определяемого степенью снижения остроты зрения)[54, 66-69]. Метаанализ, опубликованный в 2015 году, показал, что ранее использовавшиеся при РАО мероприятия оказания первой помощи (массаж глазного яблока, парацентез передней камеры и/или гемодилюция) не приводили к улучшению зрения, даже по сравнению с пациентами, не получавшими лечения (естественное течение заболевания) [69].

Консервативное лечение

- **Рекомендуется** измерение артериального давления на периферических артериях (А02.12.002) всем пациентам с подозрением на РАО (с жалобами на монокулярное безболезненное снижение зрения) на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Резкое значительное снижение артериального давления приводит к падению перфузионного давления и усугубляет капиллярную дисфункцию. Поэтому крайне важно чтобы терапевтические мероприятия не усугубляли течение патологического процесса за счет дополнительного снижения артериального давления [54].*

- **Рекомендуются** ингаляции карбогена при заболеваниях органа зрения (А20.26.002) пациентам с РАО в первые часы с момента снижения зрения с целью улучшения перфузии тканей за счёт расширения ретинальных артерий [52, 54, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Ингаляции карбогена должны быть начаты в течение первых часов с момента снижения зрения, хотя доказательства их пользы ограничены [52]. Для расширения сосудов сетчатки пациенту также можно посоветовать дышать («вдох-выдох») в полиэтиленовый пакет в течение 10 минут (повышение уровня углекислого глаза и респираторный ацидоз способствуют расширению сосудов) [68].*

Рекомендуется в качестве терапии первого выбора всем пациентам с артериитной

формой РАО внутривенное введение высоких доз (пульс-терапия) #метилпреднизолона** (Код АТХ: H02AB04) [70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Системные глюкокортикоиды в высокой дозе являются терапией выбора при артериитной форме РАО, обусловленной гигантоклеточным артериитом, и должны назначаться пациентам сразу же после того, как диагноз заболевания установлен [54, 70-73]. Раннее начало лечения имеет решающее значение для предотвращения необратимых ишемических осложнений, таких как острая потеря зрения на парном глазу.*

*Назначается пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов, 500-1000 мг/день (в зависимости от массы тела) #метилпреднизолона** внутривенно в течение трех дней, с последующим переводом на пероральный прием 40-60 мг #преднизолона** ежедневно не менее 3-4 недель с целью предупреждения развития заболевания на парном глазу* [70]. *Для дальнейшего лечения и наблюдения пациент незамедлительно направляется к врачу-ревматологу.*

*Сокращение дозы глюкокортикоидов возможно только при отсутствии клинических проявлений заболевания, отсутствии лабораторных маркеров, указывающих на активность процесса. Обычно дозу #преднизолона** уменьшают на 10 мг каждые 2 недели до 20 мг, затем на 2,5 мг каждые 2-4 недели до 10 мг, далее по 1 мг каждые 1-2 месяца при отсутствии рецидива. Терапию глюкокортикоидами желательно сочетать с приемом антиагрегантов кроме гепарина [70-72]. Перед назначением гормональной терапии необходимо выяснить, нет ли у пациента в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, язвенная болезнь и др.), также с первого дня проведения терапии с целью предупреждения возможных осложнений показано назначение ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция и витамина Д и его аналогов [73].*

Лечение пациентов с артериитной формой РАО должно проводиться врачами-офтальмологами совместно с врачами-ревматологами (в виде исключения, врачом общей практики (семейным врачом), но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (врачи-нефрологи, врачи-дерматологи, врачи-гематологи, врачи-кардиологи, врачи-невропатологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента. Необходимо помнить, что, в первую очередь, лечение направлено на предотвращение потери зрения на парном глазу, так как восстановление зрения пораженного глаза маловероятно, даже при немедленном проведении терапии [71, 73].

3.1 Лазерное лечение

- **Рекомендуется** проведение панретинальной лазерной коагуляции (A22.26.010) под местной анестезией (с использованием препаратов из группы S015H – Местные анестетики) в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием препарата из группы S01FA:

Антихолинергические средства или офтальмологических заболеваний средств диагностики (комбинация лекарственных средств из групп S01FA: Антихолинергические средства и S01FB: Симпатомиметики, кроме противоглаукомных препаратов)) пациентам с неоваскуляризацией переднего и/или заднего отрезка глаза, развившейся вследствие РАО, с целью подавления неоваскуляризации [46, 47, 54, 74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *стандартная панретинальная лазеркоагуляция (ПРЛК) обычно осуществляется за несколько сеансов. Сеансы ПРЛК могут проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях при максимальном медикаментозном мидриазе.*

ПРЛК обычно начинают с нижних отделов средней периферии, так как эти зоны могут стать недоступными в случае возникновения кровоизлияния в стекловидное тело. Далее лазерное воздействие продолжают, нанося коагуляты на всю поверхность средней периферии глазного дна от височных сосудистых аркад. При неоваскуляризации радужки и/или угла передней камеры глаза необходимо коагулировать также крайние периферические отделы сетчатки [74].

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентам с РАО не показано.

3.3 Диетотерапия

Питание должно быть частью терапевтического плана и способствовать достижению метаболических целей. Рекомендации по диетотерапии формируются врачом терапевтического профиля (врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейным врачом)) в рамках ведения основного заболевания [75].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

• **Рекомендуется** подбор средств оптической коррекции слабовидения (очки, в том числе с дополнительным увеличением и встроенными монокулярами, специальные средства для получения информации для инвалидов с нарушением зрения) пациентам с исходом РАО, имеющим некорригируемое снижение остроты зрения (слабовидение с максимальной корригированной острой зрения 0,1 и ниже), с целью повышения связанного со зрением

качества жизни и социальной адаптации [76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Рекомендуется осмотр, консультация врача-офтальмолога с применением диагностических исследований с целью своевременного выявления и лечения вторичных осложнений переднего и заднего отрезка глаза ежемесячно в течение 4 месяцев до стабилизации процесса [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** пациентам в отдалённом периоде РАО проводить прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с целью наблюдения за состоянием парного глаза, выявления и коррекции офтальмологических факторов риска не реже 1 раза в год пожизненно [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*: кратность и необходимый объём обследования устанавливает врач на основе комплексной оценки клинической картины заболевания, зрительных функций, состояния парного глаза, сопутствующей патологии пациента и иных факторов. Офтальмологическое наблюдение важно для оптимизации остаточного зрения, мониторинга осложнений, связанных с неоваскуляризацией, и сохранения функций парного глаза [56].*

• **Рекомендуется** всем пациентам, перенесшим РАО, вторичная профилактика (включая мониторинг системных осложнений) в плановом порядке, предполагающая динамическое наблюдение врачом-неврологом, врачом-терапевтом/врачом общей практики (семейным врачом), а при необходимости (в зависимости от имеющейся сопутствующей патологии) врачом-кардиологом, врачом-гематологом и/или другими специалистами [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: к*ратность, продолжительность и объём обследований определяются врачами-специалистами, исходя из имеющейся у пациента фоновой системной патологии, явившейся причиной развития РАО, на основании соответствующих клинических рекомендаций.*

Вторичная профилактика необходима для оптимизации контроля атеросклероза и

предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем [77]. У пациентов с ОЦАС существует значительный риск развития ишемических событий. Ретроспективный анализ показал, что у 64% пациентов был, по крайней мере, один недиагностированный сосудистый фактор риска, причем у 36% этих пациентов была гиперлипидемия на момент развития РАО [77]. Обязательным компонентом является лечение, направленное на устранение модифицируемых факторов риска РАО (например, коррекция артериальной гипертензии, восстановление сердечного ритма, нормализация уровня липидов крови, медикаментозная коррекция явлений гиперкоагуляции и гиперагрегации), а также контроль системных факторов риска атеросклероза (включая гипертонию, гиперлипидемию, диабет, ожирение и обструктивное апноэ во сне). Отказ от курения, диета и регулярная физическая активность также важны для вторичной профилактики РАО [77].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская эвакуация осуществляется выездными бригадами скорой медицинской помощи. Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-офтальмологом в поликлиническом отделении или в стационаре медицинской организации.

Проведение лечения (медикаментозного, лазерного или хирургического) проводится врачом-офтальмологом в амбулаторных условиях, или в условиях дневного стационара, или в условиях круглосуточного стационара.

Показание для неотложной госпитализации в медицинскую организацию (круглосуточный стационар офтальмологического профиля): РАО при наличии перспективы улучшения зрительных функций, определяемой врачом-офтальмологом на основании данных клинического и инструментального обследования (при отсутствии показаний к госпитализации в стационар другого профиля).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. завершение лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара;

3. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Пациент должен владеть информацией о необходимости нормализации уровня артериального давления, гликемии и показателей липидного обмена. Также необходимо настроить пациента на неукоснительное соблюдение всех назначений специалистов (врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-кардиолога, врача-терапевта, врача общей практики (семейного врача) и т.д.).

Необходимо информировать пациента о том, что в большинстве случаев целью обследования и лечения является не улучшение зрительных функций, а профилактика осложнений и возможных сердечно-сосудистых событий.

В случае необратимой слепоты или слабовидения пациент должен владеть полной информацией о возможностях профессиональной, социальной, психологической реабилитации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерий качества	Оценка выполнения
	Выполнена визометрия	Да/Нет
	Выполнена биомикроскопия глаза	Да/Нет
	Выполнена биомикроскопия глазного дна и/или офтальмоскопия в условиях мидриаза	Да/Нет
	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-невролога (при невозможности – приема (осмотр, консультация) врача-терапевта)	Да/Нет
	Выполнен анализ крови, включающий исследование уровня СРБ в сыворотке крови и исследование СОЭ в кратчайшие сроки с момента обращения пациента в медицинскую организацию	Да/Нет

Список литературы

1. Паштаев Н.П., Андреев А.Н. Клиническая анатомия и физиология органа зрения: учебное пособие. Москва, 2018. 296 с. DOI: 10.25276/978-5-903624-41-6
2. Peto T., Schneider M., Molnar A., et al. Prevalence of cilioretinal arteries: a systematic review and a prospective cross-sectional observational study // Acta Ophthalmologica. 2021. Vol. 99. No. 3. P. e310–e318. DOI: 10.1111/aos.14592
3. Pula J.H., Yuen C.A. Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease // Stroke Vasc Neurol. 2017. Vol. 2. No. 4. P. 210-220. DOI:10.1136/svn-2017-000079
4. Qaja E., Theetha Kariyanna P. Carotid Artery Surgery // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441947/ (дата обращения 07.10.2025)
5. Махкамова Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома // Вестн Офтальмол. 2017. Т. 133, No. 2, С. 120-124. DOI: 10.17116/oftalma20171332120-124
6. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman M.B. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities // Ophthalmology. 2009. Vol. 116. No. 10. P. 1928-1936. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.006
7. Tadi P., Najem K., Margolin E. Amaurosis Fugax // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470528/ (дата обращения 07.10.2025)
8. El-Dairi M., Bhatti M.T., Vaphiades M.S. A shot of adrenaline // Surv Ophthalmol. 2009. Vol. 54. No. 5. P. 618-624. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.04.010
9. Kvickström P., Lindblom B., Bergström G., Zetterberg M. Amaurosis fugax: risk factors and prevalence of significant carotid stenosis // Clin Ophthalmol. 2016. Vol. 10. P. 2165-2170. DOI: 10.2147/OPTH.S115656
10. Asensio-Sánchez V.M. Central retinal artery occlusion following facial injection of hyaluronic acid // Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2023. Vol. 98. No. 7. P. 410-412. DOI: 10.1016/j.oftale.2023.05.008
11. Gupta V., Luthra S., Shrinkhal N., Sinha S. Takayasu's arteritis: a unique ophthalmic presentation with CRAO and BRVO // BMJ Case Rep. 2019. Vol. 12. No.8. e228909. DOI:10.1136/bcr-2018-228909
12. Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Крохалев В.Я., Варежкина Е.С. Внутриглазное воспаление, связанное с интравитреальными инъекциями лекарственных средств: современное состояние проблемы // Офтальмология. Восточная Европа. 2024. Т. 14, No. 1, С. 129-145. DOI: 10.34883/PI.2024.14.1.025
13. Miguel A.I., Henriques F., Azevedo L.F., et al. Systematic review of Purtscher's and Purtscher-like

retinopathies // Eye (Lond). 2013. Vol. 27. No. 1. P. 1-13. DOI: 10.1038/eye.2012.222

14. Thurtell M.J., Rucker J.C. Transient Visual Loss // Int Ophthalmol Clin. 2009. Vol. 49. No. 3. P. 147-166. DOI: 10.1097/IIO.0b013e3181a8d41f
15. Ashorobi D., Ameer M.A., Fernandez R. Thrombosis // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/ (дата обращения 07.10.2025)
16. Tripathy K., Shah S.S., Waymack J.R. Central Retinal Artery Occlusion // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470354/ (дата обращения 07.10.2025)
17. Tripathy K., Mazumdar S., Sarma B. Central retinal arterial occlusion in a patient with pyoderma gangrenosum // Indian J Ophthalmol. 2018. Vol. 66. No. 7. P. 1019-1021. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1229_17
18. Terao R., Fujino R., Ahmed T. Risk Factors and Treatment Strategy for Retinal Vascular Occlusive Diseases // J Clin Med. 2022. Vol.11. No. 21. Article 6340. DOI: 10.3390/jcm11216340
19. Schumacher M., Schmidt D., Jurklies B., et al. EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial // Ophthalmology. 2010. Vol. 117. No. 7. P. 1367-1375.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.061
20. McCullough H.K., Reinert C.G., Hynan L.S., et al. Ocular findings as predictors of carotid artery occlusive disease: is carotid imaging justified? // J Vasc Surg. 2004. Vol. 40. No. 2. P. 279-286. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.05.004
21. Офтальмология : национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 952 с. — (Серия «Национальные руководства»). — DOI: 10.33029/9704-8572-9-OFT-2024-1-952.
22. Tobalem S., Schutz J.S., Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time // BMC Ophthalmol. 2018. Vol. 18. No. 1. P. 101. DOI: 10.1186/s12886-018-0768-4
23. Scharf J., Freund K.B., Sadda S., Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy and the organization of the retinal capillary plexuses // Prog Retin Eye Res. 2021. Vol. 81. P. 100884. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100884
24. Khazaei S., Motamed Shariati M., Shoeibi N., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy and Central Retinal Venous Occlusion following Electrical Injury // Case Rep Ophthalmol Med. 2022. Article 3699667. DOI: 10.1155/2022/3699667
25. Agarwal N., Gala N.B., Karimi R.J., et al. Current endovascular treatment options for central retinal arterial occlusion: a review // Neurosurg Focus. 2014. Vol. 36. No. 1. Article E7. DOI:

10.3171/2013.11.FOCUS13331

26. Grzybowski A.E., Mimier M.K. Evaluation of the Association between the Risk of Central Retinal Artery Occlusion and the Concentration of Environmental Air Pollutants // J Clin Med. 2019. Vol. 8. No. 2. Article 206. DOI: 10.3390/jcm8020206
27. Varma D.D., Cugati S., Lee A.W., Chen C.S. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management // Eye (Lond). 2013. Vol. 27. No. 6. P. 688-697. DOI: 10.1038/eye.2013.25
28. Mac Grory B., Schrag M., Biousse V., et al. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association // Stroke. 2021. Vol. 52. No. 6. P. e282-e294. DOI: 10.1161/STR.0000000000000366
29. Kido A., Tamura H., Ikeda H.O., et al. Nationwide incidence of central retinal artery occlusion in Japan: an exploratory descriptive study using the National Database of Health Insurance Claims (2011-2015) // BMJ Open. 2020. Vol. 10. No. 9. Article e041104. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041104
30. Pick J., Nickels S., Saalmann F., et al. Incidence of retinal artery occlusion in Germany // Acta Ophthalmol. 2020. Vol. 98. No. 5. P. e656-e657. DOI: 10.1111/aos.14369
31. Park S.J., Choi N.K., Seo K.H., et al. Nationwide incidence of clinically diagnosed central retinal artery occlusion in Korea, 2008 to 2011 // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. No. 10. P. 1933-1938. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.029
32. Chang Y.S., Ho C.H., Chu C.C., et al. Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: a retrospective large-scale cohort study // PLoS ONE. 2018. Vol. 13. No. 8. Article e0201627. DOI: 10.1371/journal.pone.0201627
33. Strömberg S., Nordanstig A., Bentzel T., et al. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015. Vol. 49. No. 2. P. 137-144. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.11.004
34. Hayreh S.S., Zimmerman M.B. Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogenesis // Retina. 2014. Vol. 34. No. 1. P. 115-122. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31829234b5
35. Salmon J.F. Kanski's Clinical Ophthalmology. A systematic approach. 10th ed. 2025. Elsevier Limited. 957 p.
36. Hayreh S.S., Zimmerman M.B. Central retinal artery occlusion: visual outcome // Am J Ophthalmol. 2005. Vol. 140. No. 3. P. 376-391. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.038
37. Hayreh S.S., Zimmerman M.B. Fundus changes in central retinal artery occlusion // Retina. 2007. Vol. 27. No. 3. P. 276-289. DOI: 10.1097/01.iae.0000238095.97104.9b
38. Hayreh S.S. Anterior ischaemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein

angiography // Br J Ophthalmol. 1974. Vol. 58. No. 12. P. 964-980. DOI: 10.1136/bjo.58.12.964

39. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis // Am J Ophthalmol. 1998. Vol. 125. No. P. 509-520. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)80192-5
40. Kia H.M., Park K.H., Woo S.J. Visual field defects and changes in central retinal artery occlusion // PLoS One. 2019. Vol. 14. No. 1. e0209118. DOI: 10.1371/journal.pone.0209118. Erratum in: PLoS One. 2019. Vol. 14. No. 6. e0218363. DOI: 10.1371/journal.pone.0218363.
41. Biousse V., Nahab F., Newman N.J. Management of acute retinal ischemia. Follow the guidelines! // Ophthalmology. 2018. Vol. 125. No. 10. P. 1597-1607. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.054
42. Schmidt D.P., Schulte-Monting J., Schumacher M. Prognosis of central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment // Am J Neuroradiol. 2002. Vol. 23. No. 8. P. 1301-1307. PMID: 12223369
43. Furashova O., Matthe E. Retinal changes in different grades of retinal artery occlusion: an optical coherence tomography study // Investig Ophthalmol Vis Sci. 2017. Vol. 58. No. 12. P. 5209-5216. DOI: 10.1167/iovs.17-22411
44. Pula J., Kwan K., Yuen C., Kattah J. Update on the evaluation of transient vision loss // Clin Ophthalmol. 2016. Vol. 10. P. 297-303. DOI: 10.2147/OPTH.S94971.
45. Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2013. Vol. 44. No. 7. P. 2064-2089. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
46. Rudkin A.K., Lee A.W., Chen C.S. Ocular neovascularization following central retinal artery occlusion: prevalence and timing of onset // Eur J Ophthalmol. 2010. Vol. 20. No. 6. P. 1042-1046. DOI: 10.1177/112067211002000603
47. Jung Y.H., Ahn S.J., Hong J.H., et al. Incidence and clinical features of neovascularization of the iris following acute central retinal artery occlusion // Korean J Ophthalmol. 2016. Vol. 30. No. 5. P. 352-359. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.5.352
48. van der Geest K.S.M., Sandovici M., Brouwer E., Mackie S.L. Diagnostic accuracy of symptoms, physical signs, and laboratory tests for giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis // JAMA Intern Med. 2020. Vol. 180. No. 10. P. 1295-1304. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3050
49. Mac Grory B., Nackenoff A., Poli S. et al. Intravenous fibrinolysis for central retinal artery occlusion: a cohort study and updated patient-level meta-analysis // Stroke. 2020. Vol. 51. No. 7. P. 2018-2025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028743
50. Управление плановой госпитализацией в многопрофильной больнице. Методические рекомендации N 2001/144 : (утв. Минздравом РФ 09.11.2001)
51. Venkatesh R., Joshi A., Maltsev D., Munk M., Prabhu V., Bavaskar S., Mangla R., Ruamviboonsuk P., Chhablani, J. Update on central retinal artery occlusion // Indian J Ophthalmol. 2024. Vol. 72.

No. 7. P. 945-955. DOI:10.4103/IJO.IJO_2826_23

52. Chen C., Singh G., Madike R. et al. Central retinal artery occlusion: a stroke of the eye // Eye (Lond). 2024. Vol. 38. No. 12. P. 2319-2326. DOI: 10.1038/s41433-024-03029-w
53. Noya-Padin V., Nores-Palmas N., Sabucedo-Villamarin B., Giraldez M.J., Yebra-Pimentel E., Pena-Verdeal H. Comparing close-field and open-field autorefractometry and subjective refraction // J Clin Med. 2025. Vol. 14. No. 16. P. 5680. DOI: 10.3390/jcm14165680
54. Фармакотерапия без ошибок / под ред. Ю.С. Астахова, В.П. Николаенко. 2-е изд. Москва: Е-ното, 2021. 800 с.
55. Broadway D.C. How to test for a relative afferent pupillary defect (RAPD) // Community Eye Health. 2012. Vol. 25. No. 79-80. P. 58-59. PMID: 23520419
56. Mason J.O. 3rd, Patel S.A., Feist R.M., Albert M.A. Jr, Huisingh C., McGwin G. Jr, Thomley M.L. Ocular neovascularization in eyes with a central retinal artery occlusion or a branch retinal artery occlusion // Clin Ophthalmol. 2015. Vol. 5. No. 9. P.995-1000. DOI: 10.2147/OPTH.S82796.
57. Руководство по клинической офтальмологии / под ред. акад. РАН, проф. А.Ф. Бровкиной. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство, 2024. 984 с.
58. Ahn S.J., Woo S.J., Park K.H., et al. Retinal and choroidal changes and visual outcome in central retinal artery occlusion: an optical coherence tomography study // Am J Ophthalmol. 2015. Vol. 159. No. 4. P. 667–676.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.001
59. Castilla-Guerra L., Gómez-Escobar A., Gutiérrez Sánchez E., Fernández-Moreno M.D.C. Usefulness of ocular ultrasound for monitoring acute retinal arterial ischemia // Med Clin (Barc). 2025. Vol. 164. No. 10. Article 106863. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.11.003
60. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Нероева, Т.Н. Киселевой. 1-е изд. Москва: Изд-во ИКАР, 2019. 322 с. ISBN 978-5-7974-0655-6
61. Lee J., Kim S.W., Lee S.C., et al. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study // Am J Ophthalmol. 2014. Vol. 157. No. 6. P. 1231-1238. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.033
62. Helenius J., Arsava E.M., Goldstein J.N., et al. Concurrent acute brain infarcts in patients with monocular visual loss // Ann Neurol. 2012. Vol. 72. No. 2. P. 286-293. DOI: 10.1002/ana.23597
63. Okada Y. Transient ischemic attack as a medical emergency // Front Neurol Neurosci. 2014. Vol. 33. P. 19-29. DOI: 10.1159/000351889
64. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака / Минздрав России. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 (дата обращения: 07.10.2025)
65. Lee W.A., Liao I.C. Giant cell arteritis presenting as central retinal artery occlusion // QJM. 2022. Vol. 115. No. 1. P. 32-33. DOI: 10.1093/qjmed/hcab196

66. Schmetterer L., Kiel J.W. Ocular blood flow. Springe-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. 457 p. DOI: 10.1007/978-3-540-69469-4
67. Neroev V.V., Kiseleva T.N., Vlasov S.K., et al. Visual outcomes after carotid reconstructive surgery for ocular ischemia // Eye. 2012. Vol. 26. No. 10. P. 1281-1287. DOI: 10.1038/eye.2012.118
68. Офтальмология: руководство / под ред. Дж. П. Элерса, Ч. П. Шаха; пер. с англ. под общ. ред. проф. Ю.С. Астахова. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. 544 с.
69. Schrag M., Youn T., Schindler J., et al. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion: a patient-level meta-analysis // JAMA Neurol. 2015. Vol. 72. No. 10. P. 1148-1154. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1578
70. Dasgupta B., Borg F.A., Hassan N., et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. No. 8. P. 1594-1597. DOI: 10.1093/rheumatology/keq039a
71. Borg F.A., Salter V.L., Dasgupta B. Neuro-ophthalmic complications in giant cell arteritis // Curr Allergy Asthma Rep. 2008. Vol. 8. No. 4. P. 323–330. DOI: 10.1007/s11882-008-0052-4
72. Nesher G., Berkun Y., Mates M., et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. No. 4. P. 1332-1337. DOI: 10.1002/art.20171
73. Kawasaki A., Purvin V. Giant cell arteritis: an updated review // Acta Ophthalmol. 2009 Vol. 87. No. 1. P. 13-32. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01314.x
74. Karth P.A., Jhawer S., et al. Panretinal Photocoagulation. URL: https://eyewiki.org/Panretinal_Photocoagulation (дата обращения: 07.10.2025)
75. Rippe J.M. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease // Am J Lifestyle Med. 2019. Vol. 13. No. 2. P. 204-212. DOI: 10.1177/1559827618812395
76. Leat S.J. 2020 CAO Clinical Practice Guideline: Optometric Low Vision Rehabilitation Executive Summary // Canadian Journal of Optometry. 2020 Feb. Vol. 82. No. 1. P. 7-11. DOI: 10.15353/cjo.v82i1.1635
77. Vestergaard N., Torp-Pedersen C., Vorum H., Aasbjerg K. Risk of stroke, myocardial infarction, and death among patients with retinal artery occlusion and the effect of antithrombotic treatment // Transl Vis Sci Technol. 2021. Vol. 10. No.11. Article 2. DOI: 10.1167/tvst.10.11.2
78. Draper E.M., Malloy K.A. Case Report: Retinal Artery Occlusion Associated with Patent Foramen Ovale // Clinical Insights in Eyecare. 2023. Vol. 1. No. 2.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Нероев В.В.,** руководитель группы, д.м.н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист офтальмолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, Президент ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

2. **Бобыкин Е.В.,** д.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

3. **Зайцева О.В.,** к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры глазных болезней факультета последипломного образования ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», исполнительный директор ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

4. **Лисочкина А.Б.,** к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с клиникой им. профессора Ю.С. Астахова ФБГОУ ВО «Первый Санкт- Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

5. **Нероева Н.В.,** к.м.н., руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член ООО «Ассоциация врачей- офтальмологов»

6. **Тульцева С.Н.,** д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с клиникой им. профессора Ю.С. Астахова ФГБОУ ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член ООО «Ассоциация врачей- офтальмологов»

7. **Шадричев Ф.Е.,** к.м.н., заведующий офтальмологическим консультативно-диагностическим отделением Регионального эндокринологического центра СПбГБУЗ «ГКДЦ №1», ассистент кафедры офтальмологии с клиникой им. профессора Ю.С. Астахова ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

8. **Шкляров Е.Б.,** к.м.н., врач-офтальмолог офтальмологического консультативно-диагностического отделения Регионального эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1», член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-офтальмологи
- Врачи общей практики (семейные врачи)
- Врачи-неврологи
- Врачи-ревматологи

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РАО в России и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов. Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а также монографии и статьи в ведущих специализированных рецензируемых отечественных медицинских журналах по данной тематике. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов, оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследований и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Государственный реестр лекарственных средств (http://grls.rosminzdrav.ru)

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр).

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.

5. Приказ Министерства здравоохранения России от 12.11.2012 № 902н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 декабря 2008 г. № 786н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета" (с изменениями и дополнениями).

8. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней".

9. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1129н "Об утверждении Правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)" (Зарегистрировано в Минюсте России 11.11.2020 №60847)

10. Управление плановой госпитализацией в многопрофильной больнице. Методические рекомендации № 2001/144: (утв. Министерством здравоохранения РФ 09.11.2001).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема лечения пациента с внезапной потерей зрения [78].

Экстренное направление настоятельно рекомендуется, если пациент обращается в течение 1 недели с момента потери зрения. Если первоначальная оценка длится более 1 недели и у пациента нет дополнительных симптомов, рекомендуется экстренное амбулаторное обследование.

* Стандартные анализы крови, которые следует оценить, включают общий анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимическую панель, гемоглобин A1C, протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время, а также липидный спектр натощак

** Гиперкоагуляционные тесты, которые требуют оценки: антифосфолипидные антитела, мутация фактора V Лейдена, мутация гена протомбина G20210A, повышенный фактор VIII и гипергомоцистеинемия.

Приложение В. Информация для пациента

Пациенты с факторами риска развития РАО должны быть проинформированы о том, что внезапная безболезненная потеря зрения является опасным состоянием, которое может угрожать не только зрению, но и жизни. Следует подчеркнуть необходимость немедленного обращения за медицинской помощью в случае внезапной потери зрения, а также рекомендовать регулярно проверять зрение, закрывая поочередно глаза, чтобы обнаружить любое внезапное ухудшение зрения. Для пациентов, имеющих факторы риска развития РАО, могут быть полезны: сведения о доступных способах самостоятельной неотложной помощи на догоспитальном этапе (массаж глазного яблока, сосудорасширяющие препараты, вдыхание карбогена), информация о важности исключения провоцирующих факторов (курения, тяжелой физической нагрузки, стрессовых ситуаций, приема горячих ванн, посещения бань и саун, длительных авиаперелетов, подводного плавания и т.п.), адреса глазных пунктов по оказанию неотложной помощи.

Своевременное обращение к врачу-офтальмологу может иметь решающее значение для сохранения зрения, а промедление может привести к необратимому повреждению. РАО является неотложной медицинской ситуацией и, хотя в настоящее время нет способов лечения с высокой эффективностью, ранняя диагностика и быстрое начало доступного лечения могут в некоторых случаях улучшить зрение, а также предупредить развитие других серьёзных состояний (например, инсульта или инфаркта миокарда).

Следует обсудить распространенные факторы риска развития РАО, такие как гипертония, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и гиперлипидемия. Пациентов следует поощрять контролировать эти факторы риска с помощью изменений образа жизни, включая отказ от курения и прием лекарств. Пациентов следует проинформировать о необходимости прохождения тщательного обследования у медицинских работников, включая неврологов, терапевтов и офтальмологов, для определения основной причины заболевания и принятия соответствующих решений по лечению.

Следует обсудить неопределенный прогноз восстановления зрения при РАО. Хотя у некоторых людей может наблюдаться частичное или полное выздоровление, у большинства пациентов (около 80%) может наблюдаться стойкое снижение зрения. Исход РАО зависит от таких факторов, как степень ишемии и эффективность вмешательств. Следует подчеркнуть необходимость последующего наблюдения у офтальмолога и других специалистов (исходя из индивидуальных особенностей

заболевания). Регулярный мониторинг имеет важное значение для оценки зрительной функции пациента, управления факторами риска и устранения потенциальных осложнений.

Необходимо учитывать эмоциональное воздействие внезапной потери зрения и предоставить информацию о доступных службах поддержки, включая консультирование или группы поддержки, чтобы помочь пациентам справиться с психологическими аспектами этого состояния. Чтобы снизить риск сосудистых событий, пациентов следует обучить изменениям образа жизни, таким как поддержание здорового питания, регулярные физические упражнения, контроль артериального давления и уровня холестерина, а также отказ от курения [17, 22, 95].

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

В данных клинических рекомендациях не применяются шкалы оценки, вопросники и т.д.

Пронумеровано, прошнуровано,

скреплено печатью 46 (сорок шесть)

листов

Президент ООО «АВО», академик РАН

В.В. Нероев

Утверждено:
Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов.

_____

_____

профессор
Н.Н. Потекаев _____

М.П.

Утверждено:
Союз педиатров России

_____

_____

профессор, академик РАН
Л.С. Намазова-Баранова _____

м.п.

Клинические рекомендации

Приобретенный кератоз (кератодермия) ладонно-подошвенный

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: L85.1, L85.2, L85.9

Возрастная группа: Дети\взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»**
- **Союз педиатров России**

Одобрено на заседании Научно-практического совета Минздрава России

(протокол от 04.12.2025 № 55)

Оглавление

Список сокращений....4

Термины и определения....4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)....5

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....5

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....5

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....6

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем....6

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....6

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....7

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....9

2.1 Жалобы и анамнез....9

2.2 Физикальное обследованиеа....9

2.3 Лабораторные диагностические исследования....9

2.4 Инструментальные диагностические исследования....10

2.5 Иные диагностические исследования....10

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения....11

3.1 Консервативное лечение....12

3.2. Диетотерапия....14

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов....14

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....14

6. Организация оказания медицинской помощи 14

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 15

Критерии оценки качества медицинской помощи 15

Список литературы.....15

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....22

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 24

Приложение В. Информация для пациента 28

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....29

Список сокращений

ЛПКП – Ладонно-подошвенная кератодермия приобретенная

Термины и определения

Ладонно-подошвенная кератодермия приобретенная (ЛПКП) – это гетерогенная группа нарушений кератинизации с гиперкератотическим воспалительным утолщением ладоней и\или подошв.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ладонно-подошвенная кератодермия приобретенная (ЛПКП) – это гетерогенная группа нарушений кератинизации с гиперкератотическим воспалительным утолщением ладоней и\или подошв.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез неизвестны.

Первичные приобретенные кератозы возникают без участия предшествующего другого дерматоза и вызываются многочисленными экзогенными и эндогенными причинами. [1-4] Они возникают на фоне заболеваний эндокринных органов (например, микседемы, гипотиреоза, сахарного диабета), нервной системы, желудочно-кишечного тракта (например, билиарного цирроза), метаболических и гормональных нарушений (климакс, беременность, метаболический синдром), могут быть связаны с аутоиммунными системными заболеваниями (системная красная волчанка). [5-17].

Кератодермия может ассоциироваться со злокачественным новообразованием и является паранеопластическим феноменом и проявлением предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Изменения кожи обычно предшествуют обнаружению новообразования на несколько месяцев, и при постановке диагноза обычно обнаруживаются метастазы. Кератодермии связаны с карциномами пищевода, легких, молочной железы, матки, желудка, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, толстой кишки, крови и кожи [18-26].

ЛПКП могут быть вызваны приёмом ряда лекарственных препаратов (верапамил**, этодолак, метилдопа**, венлафаксин, тегафур, фторурацил**, блеомицин**, гидроксикарбамид**, доксорубицин**, иматиниб**, вемурафениб** и капецитабин**) [27-29].

Развитию вторичных кератодермий предшествуют патологические изменения кожи, главным образом какие – либо дерматозы. В этих случаях формирование кератодермии ладонно-подошвенной является только одним из возможных симптомов заболевания. Вторичный воспалительный гиперкератоз наблюдается при псориазе, экземе,

красном волосяном отрубевидном лишае, красном плоском лишае, контактном дерматите, ксерозе и др., а также могут быть вызваны действием инфекционных агентов (например, синдром Рейтера, норвежская чесотка, дерматомикозы, вторичный сифилис) [1-4, 3034].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В Российской Федерации статистический учёт больных ладонно-подошвенными кератодермиями приобретёнными не ведется. Распространенность не известна.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие эпидермальные утолщения:

L85.1 - Приобретенный кератоз [кератодермия] ладонно-подошвенный

L85.2 - Кератоз точечный (ладонный-подошвенный)

L85.9 - Эпидермальное утолщение неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятая классификация отсутствует, однако можно выделить следующие основные клинические разновидности (типы) ЛПКП. [1, 3,4, 35]

По распространенности:

1. Диффузная.
2. Очаговая.
3. Точечная.

По этиологии:

1. Первичные приобретенные ладонно-подошвенные кератодермии:
   a) ЛПКП на фоне гормональных\метаболических нарушений (Хакстхаузена синдром);
   b) ЛПКП паранеопластическая;
   c) ЛПКП, связанная с системными аутоиммунными заболеваниями;
   d) ЛПКП, связанная с заболеваниями эндокринных органов, нервной системы и желудочно-кишечного тракта;
   e) ЛПКП, вызванная действием механических, химических, лучевых (профессиональных) факторов;

f) ЛПКП, вызванная алиментарными факторами, включая гиповитаминозы;

g) ЛПКП, вызванная действием лекарственных препаратов.

2. Вторичные приобретенные ладонно-подошвенные кератодермии, вызванные воспалительными и реактивными дерматозами.

3. Вторичные приобретенные (ложные), вызванные инфекциями, ладонно-подошвенные кератодермии (синдром Рейтера, норвежская чесотка, дерматомикозы, вторичный сифилис).

4. Идиопатическая ЛПКП.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пациенты с ЛПКП предъявляют жалобы на ограниченные или диффузные высыпания на коже ладоней и стоп, которые могут сопровождаться зудом, болью, в том числе при ходьбе, жжением. Основные клинические проявления заболевания полиморфны и являются общими для всех ЛПКП. Клиническая картина формируется диффузными или очаговыми очагами утолщения рогового слоя на фоне эритемы разной степени выраженности, инфильтрацией, шелушением, участками сухости, трещинами, покрытыми серозно-геморрагическими корочками и и\или с серозно-сукровичным отделяемым, экскориациями, геморрагическими корочками. При выраженной воспалительной реакции может отмечаться склонность к экссудации. Поражение ладоней и\или подошв может сплошным\диффузным или очаговым, с переходом на тыльные поверхности при (трансградиентное) или без их вовлечения в патологический процесс (нетрасградиентное). ЛПКП может сопровождаться изменениями ногтевых пластинок.

Отдельные формы ЛПКП имеют клинические особенности.

Кератодермия климактерическая (Хакстхаузена синдром) – форма диффузной кератодермии, развивающаяся у женщин в климактерическом периоде. Предполагают, что развитию заболевания способствуют эстрогенная недостаточность, снижение функциональной активности щитовидной железы. Многие пациентки страдают ожирением и гипертонией. Первые симптомы болезни появляются в климактерическом периоде (или на пятом десятилетии жизни) в виде эритемы на коже подошв, покрывающейся роговыми наслоениями, количество которых постепенно нарастает. Роговые массы растрескиваются по ходу складок кожи и на участках давления, особенно на пятках, появляются трещины и болезненность при ходьбе. Затем в центральных зонах ладоней, пальцах рук появляются очаговые гиперкератозы на фоне воспалительной эритемы. На более поздних стадиях заболевания поражение ладоней проявляется в виде

дискретного и центрально ограниченного воспалительного гиперкератоза. Трансградиентность высыпаний чаще всего отсутствует. Они могут вызывать небольшой зуд, а при контакте с водой, бытовой химией и др. жжение и боль в очагах на коже ладоней. Состояние обычно ухудшается в зимнее время.

В числе облигатных предикторов злокачественных неоплазий, важных для их ранней диагностики, необходимо отдельно выделить некоторые нозологические формы ЛПКП.

Паранеопластический акрокератоз Базекса рассматривают как облигатный паранеопластический синдром. Он свидетельствует о развитии рака внутренних органов, и, в первую очередь, связан с плоскоклеточным раком желудочно-кишечного тракта, хотя возможны злокачественные новообразования других органов (рак гортани, глотки, глоточного кольца, легких, пищевода, миндалин и др.). Появление акрокератоза Базекса наступает или одновременно с клиническими симптомами злокачественной опухоли, или предшествует им за 1-2 года. Это заболевание чаще всего возникает у мужчин европеоидной расы в возрасте от 40 лет и старше. Клиническая картина характеризуется симметричнымпоявлением на кончиках пальцев рук и ног, кончике носа, по краю ушных раковин псориазоподобных, пятнисто-чешуйчатых зудящих очагов. Псориазиформные изменения кожи пальцев рук и ног сопровождаются дистрофией ногтевых пластинок и распространяются на ладони и подошвы, и далее на кожу конечностей и туловища. Паранеопластическая природа заболевания подтверждается тенденцией тяжести поражения кожи соответствовать размеру опухоли. Устранение опухоли приводит к регрессу дерматоза, но могут возникнуть рецидивы, соответствующие повторному росту опухоли и метастазами в органы малого таза.

Ладонный акантоз, или приобретенная паранеопластическая пахидерматоглифия (acanthosis palmaris), представляет собой отдельный кожный паранеопластический синдром, чаще всего связанный со злокачественными новообразованиями желудка или легких. Ладони диффузно утолщены, имеют бархатистую текстуру и ребристый вид. Злокачественная складчатость ладоней сохраняется на фоне противоопухолевой терапии, при этом на нее реагируют менее трети пациентов. Появление злокачественной складчатости ладоней также может быть связана с буллезным пемфигоидом, эксфолиативным дерматитом и др.

Кератоз точечный (ладонно-подошвенный) - редкое заболевание, характеризующееся нитевидными кератотическими поражениями на ладонях и подошвах.

Существуют наследственные формы этого заболевания, но большинство встречаемых являются приобретенными. Последний вариант может быть идиопатическим или ассоциироваться со злокачественными новообразованиями (например, с карциномой эндометрия) и хроническими системными заболеваниями.

Дифференциальная диагностика с генетически-обусловленными формами ладонно-подошвенных кератодермий. ЛПКП обычно не развиваются в младенчестве, и, как правило, отсутствует соответствующий семейный анамнез. При этом, следует иметь в виду, что несколько вариантов наследственных ладонно-подошвенных кератодермий не проявляются в раннем детстве, а в случаях аутосомно-доминантных мутаций *de novo*, и у пациентов с аутосомно-рецессивными формами (родители-носители не имеют клинических проявлений) - семейный анамнез может быть отрицательным. В отличие от наследственных форм, для которых в большинстве случаев характерно строго симметричное распределение кожных поражений, при ЛПКП кожные поражения чаще асимметричные. Проявления ЛПКП обычно улучшаются и могут разрешиться при лечении основного заболевания.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз устанавливается на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза, физикального обследования, клинической картины заболевания, данных лабораторных исследований и консультаций врачей-специалистов. Важно дифференцировать паранеопластические типы ЛПКП, учитывая, что злокачественный тип может отличаться выраженностью поражения, интенсивным прогрессированием и торпидностью к проводимой терапии [1-3].

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследованиеа

Данные физикального обследования описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с ЛПКП для оценки общего состояния больного и выявления противопоказаний к системной терапии [1, 3,4]: общий (клинический) анализ крови развернутый.**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП применение прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи из очага поражения при необходимости дифференциальной диагностики, а также для уточнения диагноза [1-4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомедуется** пациентам с ЛПКП исследование высыпных элементов кожи на патогенные грибы методами микроскопии нативного препарата и посева на среду Сабуро при подозрении на присоединение вторичной инфекции [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяется.

2.5 Иные диагностические исследования

Для установления типа ЛПКП требуется применение поэтапного междисциплинарного подхода. Важным критерием диагностики ЛПКП является скрининг на наличие системных заболеваний, инфекций, принимаемых лекарств, и неоплазий у пациентов с приобретенной ЛПКП [1-4, 38].

- **Рекомендуется** пациентам при подозрении на ЛПКП:
  1) Приём (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный/повторные для диагностики и лечения заболевания [29,38];

     Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  2) Приём (осмотр, консультация) врача-генетика первичный/повторный при необходимости дифференциальной диагностики с наследственными формами заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3) Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный/повторный взрослым для комплексной оценки состояния здоровья, в том числе поиска вероятных причин развития ЛПКП (при необходимости) с целью уточнения объема и характера дополнительного исследования, а также при планировании лечения методом фототерапии для исключения противопоказаний к ее проведению [5,6,7,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

4) пациентам с предполагаемой паранеопластической формой ЛПКП прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный/повторный для оценки состояния здоровья и с целью уточнения объема и характера дополнительного исследования для выявления и радикального лечения злокачественных новообразований внутренних органов [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Для лечения пациентов с первичными и идиопатическими ЛПКП используется наружная и системная лекарственная терапия, а также фототерапия. Выбор терапии больных ЛПКП определяется тяжестью клинических проявлений дерматоза и субъективных ощущений (зуда), осуществляется симптоматически, и может изменяться в случае ее недостаточной эффективности. Терапия должна быть направлена на разрешение/уменьшение выраженности высыпаний: на купирование воспаления, гиперкератоза, шелушения, склонности к экссудации, на эпителизацию трещин, субъективных ощущений. Для достижения успешного результата терапии необходима диагностика и лечение возможной основной этиологической причины ЛПКП и коморбидного фона с применением поэтапного междисциплинарного подхода.

Паранеопластические кератодермии обычно рефрактерны к местному лечению и могут дать ответ только при успешном лечении основного новообразования.

3.1 Консервативное лечение

Для пациентов с ЛПКП с ограниченными высыпаниями может быть достаточно наружной терапии. В случае ее неэффективности при ограниченных высыпаниях или больным с наличием субъективных ощущений, с выраженным поражением кожи наружная терапия проводится в сочетании с системной терапией и\или фототерапией. Для системной терапии используются препараты из группы ретиноидов для лечения угревой сыпи, антигистаминные средства системного действия, глюкокортикоиды, препараты с гипосенсибилизирующим, детоксицирующим и противовоспалительным действием.

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП наносить на очаги гиперкератоза при ладонно-подошвенной кератодермии **средства с кератолитическим эффектом действия** [1-4, 29, 38-43]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *препараты следует применять с осторожностью, особенно у детей, из-за риска абсорбции и системного действия [44].*

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП, сопровождающийся сухостью кожи, с целью улучшения процессов ороговения и отшелушивания назначение наружных средств с ретинолом: ретинол мазь 0,5% 2 раза в день до 12 недель;

или

- Витамин Е+Колекальциферол+Ретинол мазь 2 раза в день в течение 1 месяца [3-4, 38, 41, 45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП при нарушении целостности кожных покровов, профилактики и лечения сухости кожи применение декспантенол 5% мазь, пена 5% 2-3 раза в сутки до достижения клинического улучшения [47-49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП для восстановления эпидермального барьера и с целью улучшения кератинизации назначение наружно косметических средств (кремы с вазелином, парафином, силиконом, минеральными и растительными маслами) и эмоленты (с мочевиной, глицерином, с церамидами и физиологическими липидами) 2-5 раз в сутки до достижения клинического улучшения. [43, 50-52, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с ЛПКП для уменьшения выраженности воспалительной реакции и зуда кортикостероиды, применяемые в дерматологии, наружно [1, 3, 4, 29, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуются** пациентам с ЛПКП кортикостероиды в комбинации с другими средствами для наружной терапии при инфицировании очагов [3, 4, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с ЛПКП при отсутствии эффективности наружной терапии локальное ультрафиолетовое облучение кожи, фотохимиотерапия с наружным применением фотосенсибилизаторов [1, 3, 4, 38, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Системная терапия

Рекомендуется пациентам с ЛПКП для уменьшения интенсивности зуда назначение антигистаминных средств системного действия [29].**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

3.2. Диетотерапия

Организация диетического лечебного питания пациентов с приобретенным кератозом (кератодермией) ладонно-подошвенным при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» и от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (см. Приложение А3)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** рассмотреть для пациентов с ЛПКП проведение медицинской реабилитации (физиотерапевтические и курортные методы: ванны минеральные лечебные, иодобромные ванны, ванны сероводородные лечебные, грязевые ванны и др. в соответствии с показаниями и противопоказаниями) [60,61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы профилактики ЛПКП не разработаны.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:

недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях;

2) Показания для оказания медицинской помощи стационарно:

недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях;

прогрессирование заболевания с появлением новых высыпаний;

тяжелое течение ЛПКП.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствуют.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный	Да/Нет
2.	Проведена наружная терапия с использованием косметических средств (кремы с вазелином, парафином, силиконом, минеральными и растительными маслами) и эмолентов (с мочевиной, глицерином, с церамидами и физиологическими липидами) (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Patel S, Zirwas M, English JC 3rd. Acquired palmoplantar keratoderma. Am J Clin Dermatol. 2007;8(1):1-11
2. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, Giehl K, Emmert S. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. J Dtsch Dermatol Ges. 2014 Sep;12(9):781-8.
3. Русак, Ю. Э. Приобретенные ладонно-подошвенные кератодермии: методическое пособие / Ю. Э. Русак, Е. А. Бахлыкова. — Сургут. гос. ун-т. - Сургут: Издательство СурГУ, 2006. -13 – ISBN 5-89545-226-4.

4. Русак Ю.Э., Бахлыкова Е.А., Ефанова Е.Н., Волошин Р.Н., Савенко Е.Л. Парамикозы: методическое пособие\ Ю.Э. Русак [и др.]; . — Сургут. гос. ун-т. ХМАО – Югры. -Сургут: ИЦ СурГУ, 2009. -22с. – ISBN 5-89545-226-4.
5. Lestre S, Lozano E, Meireles C, Barata Feio A. Autoimmune thyroiditis presenting as palmoplantar keratoderma. Case Rep Med. 2010; 2010:604890.
6. Salduna MD, Fux C, Albertini R, Ruiz Lascano A. Queratodermia palmoplantar asociada a hipotiroidismo [Acquired palmoplantar keratoderma with hypothyroidism]. Medicina (B Aires). 2005;65(1):47-8.
7. Bouras M, Hali F, Khadir K, Addi H, Farouki A, Benchikhi H. Kératodermie palmo-plantaire: une manifestation rare du myxœdème [Palmoplantar keratoderma: a rare manifestation of myxoedema]. Ann Dermatol Venereol. 2014 Jan;141(1):39-42.
8. Claudy AL, Segault D, Rousset H, Verneyre H. Phéochromocytome et kératodermie palmo-plantaire [Pheochromocytoma and palmoplantar keratoderma]. Ann Dermatol Venereol. 1991;118(4):297-9.
9. Nadhan KS, Warner CG, van den Berg-Wolf M, Civan JM, Ballal S, Chung CL. Palmoplantar keratoderma as a presenting sign of primary biliary cirrhosis. JAAD Case Rep. 2017 Dec 18;4(1):41-43.
10. Kim J, Foster R, Lam M, Kumarasinghe SP. Mycosis fungoides: an important differential diagnosis for acquired palmoplantar keratoderma. Australas J Dermatol. 2015 Feb;56(1):49-51.
11. March-Rodriguez A, Marcantonio O, Olmos-Alpiste F, Pujol RM. Acquired palmoplantar keratoderma associated with primary biliary cholangitis: Complete and persistent resolution after ursodeoxycholic acid treatment. Australas J Dermatol. 2022 Feb;63(1): e49-e51.
12. Каламкарян А. А., Федорова Е. Г., Бухарина Е. В. Синдром Хакстхаузена (климактерическая ладонно-подошвенная кератодермия). Вестн. дерматол. венерол. 1984. № 9. С. 4 - 6.
13. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. Dermatologica. 1986;172(5):258–262.
14. Berry CT, Berry KG, Abbott J, Jiang AJ, Ronner L, Mollanazar NK, Canada R, Pugliese DJ, Ogunleye TA. Resolution of acquired palmoplantar keratoderma and scurvy after treatment of multivitamin deficiencies. JAAD Case Rep. 2022 Feb 5; 22:27-30.

15. Бахлыкова Е.А. Влияние содержания витаминов А и Е на течение ладонно-подошвенных кератодермий // Сборник тезисов докладов «Наука и инновации Ханты-мансийского автономного округа». — Сургут, 2002. — С. 82-84.
16. Biver-Dalle C, Gil H, Méaux-Ruault N, Mermet-Ginet I, Aubin F, Humbert P, Magy-Bertrand N. Ichtyose acquise et hyperkératose livédoïde palmoplantaire: deux manifestations cutanées initiales atypiques de lupus systémique [Acquired ichthyosis and livedoid palmoplantar keratoderma: two unusual skin manifestations of systemic lupus erythematosus]. Rev Med Interne. 2012 Mar;33(3): e14-6.
17. Itabashi C, Ohuchi K, Roh Y, Asano Y, Fujimura T. New onset of palmoplantar keratosis triggered by COVID-19 vaccination. Dermatol Ther. 2022 Dec;35(12): e15937.
18. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol 2014; 70: 205 e1–16; quiz 21–2.
19. Kallini JR, Sadeghani K, Khachemoune A. Paraneoplastic palmoplantar keratoderma secondary to metastatic uterine adenocarcinoma. Cutis. 2017 Mar;99(3): E32-E35. PMID: 28398428.
20. Engin H, Akdogan A, Altundag O, Kars A, Güler N. Non-small-cell lung cancer with nonfamilial diffuse palmoplantar keratoderma. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2001;21(1):45–47.
21. Wang ID, Shen CH. Acquired Palmoplantar Keratoderma in Poorly Differentiated Lung Adenocarcinoma. Intern Med. 2016;55(8):1039.
22. Bernal A. I. et al. A patient with spiny keratoderma of the palms and a lymphoproliferative syndrome: an unrelated paraneoplastic condition? //Dermatology. – 2000. – Т. 201. – №. 4. – С. 379-380.
23. Hanly A, Turner N, Ko CJ, Panse G. Spiny Keratoderma: Clinical and Histopathological Findings in a Series of 3 Cases. Am J Dermatopathol. 2024 Jul 1;46(7):439-442.
24. Wohltmann WE, MacAlpine DM, Hodson DS. Palmoplantar keratoderma as the initial sign in a peripheral T-cell lymphoma. Dermatol Online J. 2010 May 15;16(5):3. PMID: 20492820.

25. Al-Musalhi B, Shehata N, Billick R. Small Cell Variant of T-Cell Prolymphocytic Leukemia with Acquired Palmoplantar Keratoderma and Cutaneous Infiltration. Oman Med J. 2016 Jan;31(1):73-6.
26. Н. П. Теплюк, Е. В. Орлова, С. В. Новоселова, О. В. Грабовская, В. А. Варшавский. Кератодермия как проявление паранеоплазии. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2012, №5, С. 16-19.
27. Tsaqilah L, Mudia KAM, Usman HA, Dharmadji HP, Hidayah RMN, Avriyanti E. A Rare Case on Capecitabine Induced Acquired Palmoplantar Keratoderma. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023 Dec 23; 16:3713-3718.
28. Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Carbamezepine-Induced Acquired Multifocal Keratoderma. Actas Dermosifiliogr. 2022 Jun;113(6):652-653.
29. Mirali S, Abduelmula A, Mufti A, Sachdeva M, Yeung J. Drugs Associated with the Development of Palmoplantar Keratoderma: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2021 Sep;25(5):553-554.
30. Nasreen S, Mukherjee A, Ghosh A. An Institution Based Cross-Sectional Observational Aetiological Study Correlating the Clinico-Pathological Findings in Patients Presenting with Acquired Palmoplantar Keratoderma. Indian J Dermatol. 2023 Nov-Dec;68(6):603-610. doi: 10.4103/ijd.ijd_572_23. Epub 2024 Jan 9.
31. Hongal AA, Rajashekhar N, Gejje S. Palmoplantar Dermatoses- A Clinical Study of 300 Cases. J Clin Diagn Res. 2016 Aug;10(8):wc04-7.
32. Sen I, Tarafdar D, Sarkar S, Roy S, Das NK, Pal M, Nasreen S, Mukherjee A, Ghosh A. An Institution Based Cross-Sectional Observational Aetiological Study Correlating the Clinico-Pathological Findings in Patients Presenting with Acquired Palmoplantar Keratoderma. Indian J Dermatol. 2023 Nov-Dec;68(6):603-610.
33. Rotunda AM, Craft N, Haley JC. Hyperkeratotic plaques on the palms and soles. Palmoplantar lichen planus, hyperkeratotic variant. Arch Dermatol. 2004 Oct;140(10):1275-80.
34. Kim C, Fangman W. Keratosis follicularis (Darier-White disease), with an unusual palmoplantar keratoderma. Dermatol Online J. 2007 Jan 27;13(1):7.
35. Zemtsov A, Veitschegger M. Keratodermas. Int J Dermatol. 1993 Jul;32(7):493-8
36. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. Dermatologica. 1986;172(5):258–262.

37. Chaduvula J, Chintada D, Vijayashree J, Chalamalasetty SS, Vudayana K, Vaggu A. A Clinico-Epidemiological Study of Hyperkeratotic Palmoplantar Lesions and Its Correlation with Dermoscopy and Histopathology in a Tertiary Care Center. Cureus. 2023 Mar 23;15(3): e36561.
38. Русак Ю.Э., Бахлыкова Е.А., Баранов Н.П., Баранова Г.В. Об особенностях приобретенных ладонно-подошвенных кератодермий. Вестник дерматологии и венерологии, 2007, № 3, С. 40-44
39. Mendes-Bastos Pedro. Plantar keratoderma climatericum: Successful improvement with a topical estriol cream. Journal of cosmetic dermatology vol. 17,5 (2018): 811-813. doi:10.1111/jocd.12422
40. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. Dermatologica. 1986;172(5):258-62.
41. Круглова Л.С., Жукова О.В., Финешина Е.И. Патогенетические аспекты, лежащие в основе ладонно-подошвенных кератодермий. Современные методы терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(2):17-23.
42. Дмитрук В.С. Опыт применения мази «Карталин» при ладонно-подошвенной форме псориаза и других кератодермиях. Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2011. С. 112-116.
43. Asemota, E., Markova, A., Ho, J., & Lichtman, M. K. (2017). Disseminated punctate keratoderma: a rare case report and review of the literature. Dermatology Online Journal, 23(3).
44. https://www.uptodate.com/contents/palmoplantar-keratoderma
45. Силина Л.В., Харахордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Клиническая эффективность и перспективы использования в комбинированной терапии ладонно-подошвенных кератодермий «ретинола пальмитата», мазей «радевит актив» и «уродерм». Вестник последипломного образования. №1, С. 21-28. ISSN: 2221-741X
46. Альбанова В.И., Иванов О.Л., Кубанова А.А. и др. Результаты применения нового отечественного препарата мази 0,5% ретинола пальмитата (Видестим) в дерматологической практике // Вестн. дерматологии и венерологии. 2001, №3. - С.62-65
47. .Дворянкова Е.В. Место декспантенола в общей клинической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):82‑86.

48. Круглова Л.С., Панина А.Н., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. - Т. 17. - №1. - С. 21-25.
49. Гвоздева И.Н. Топическая терапия кожных заболеваний. РМЖ. 2001; 11:474
50. Federici A., Federici G., Milani M. An urea, arginine and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial // BMC Dermatol. 2012. 12:16.
51. Холодилова Н.А., Монахов К.Н. Использование средств базового ухода у пациентов с нарушением кожного барьера // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 6. С. 68–69.
52. Schachner L, Alexis A, Andriessen A, Baldwin H, Cork M, Kirsner R, Woolery-Lloyd H. Supplement Individual Article: The Importance of a Healthy Skin Barrier From the Cradle to the Grave Using Ceramide-Containing Cleansers and Moisturizers: A Review and Consensus. J Drugs Dermatol. 2023 Feb 1;22(2).
53. Zultak M, Bedeaux C, Blanc D. Keratoderma climactericum treatment with topical estrogen. Dermatologica 1988; 176: 151-2
54. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции нарушений // РМЖ. 2004. № 12. С. 1082–1085.
55. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путём: Рук. для практикующих врачей/ А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общей ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтера, 2005; 882 с.
56. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В двух томах. – 2-е изд., перераб. и доп.-/Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева.- М.,Медицина, 1999- 880с.
57. H. Mobacken, K.Rosen, G.Swanbek Oral psoralen photochemotherapy (PUVA) of hyperkeratotic dermatitis of the palms. British Journal of Dermatology (1983) 109, 205-208.
58. Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю. и др. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушением кератинизации. Сб. Ретиноиды. М.: Изд-во АО «Ретиноиды», 1994. - С. 15-19.

59. Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М. Технологии системной ретинолотерапии в педиатрической практике. Методические рекомендации. М.: Ретиноиды; 2016. С. 18–39
60. Наатыж Ж.Ю. Бальнеопроцедуры и талассолечение дли больных с ладонно-подошвенным кератозом. / Ж.Ю. Наатыж // Вестник новых медицинских технологий.-рецензир.научн.-практ.журн.,утв. в Перечне ВАК.-2012.-No1.-С.86-88 (ОД пл.).
61. Наатыж Ж.Ю. Инновации восстановительного лечения в здравницах российского Причерноморья больных с различными нозологическими формами ладонно-подошвенного кератоза и других эпидермальных утолщений. Монография.-Сочи: НИЦ курортол. и реабилитации ФМБА России, 2012.-100с. (5,7 п.л.).
62. Iqbal F, Phan K, Cheung WN. Severe palmoplantar keratoderma: a cutaneous complication from sub-optimally controlled type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2025 Jan 9;2025(1):e240088. doi: 10.1530/EDM-24-0088. PMID: 39786791; PMCID: PMC11968021

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Потекаев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, президент Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), Почетный президент Евро-Азиатской ассоциации дерматовенерологов (EAAD), член Совета директоров Европейской академии дерматовенерологии (EADV), член корреспондент Немецкого общества дерматовенерологов (DDG), Заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

2. Доля Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

3. Жукова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ЦФО Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», заведующий кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

4. Гаджигороева Аида Гусейхановна – доктор медицинских наук, президент Межрегиональной общественной организации трихологов и специалистов в области исследования волос «Профессиональное общество трихологов», член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»,

член Европейского общества исследования волос (EHRS), руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»

5. Заварина Ирина Владиславовна – кандидат медицинских наук, член Общероссийской общественной организации «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейской академии дерматовенерологии (EADV), старший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»

6. Баранов Александр Александрович – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

7. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

8. Амбарчян Эдуард Тигранович – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, член Союза педиатров России

9. Материкин Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии с дневным стационаром НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-дерматовенерологи.

2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по специальности «Дерматовенерология».

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

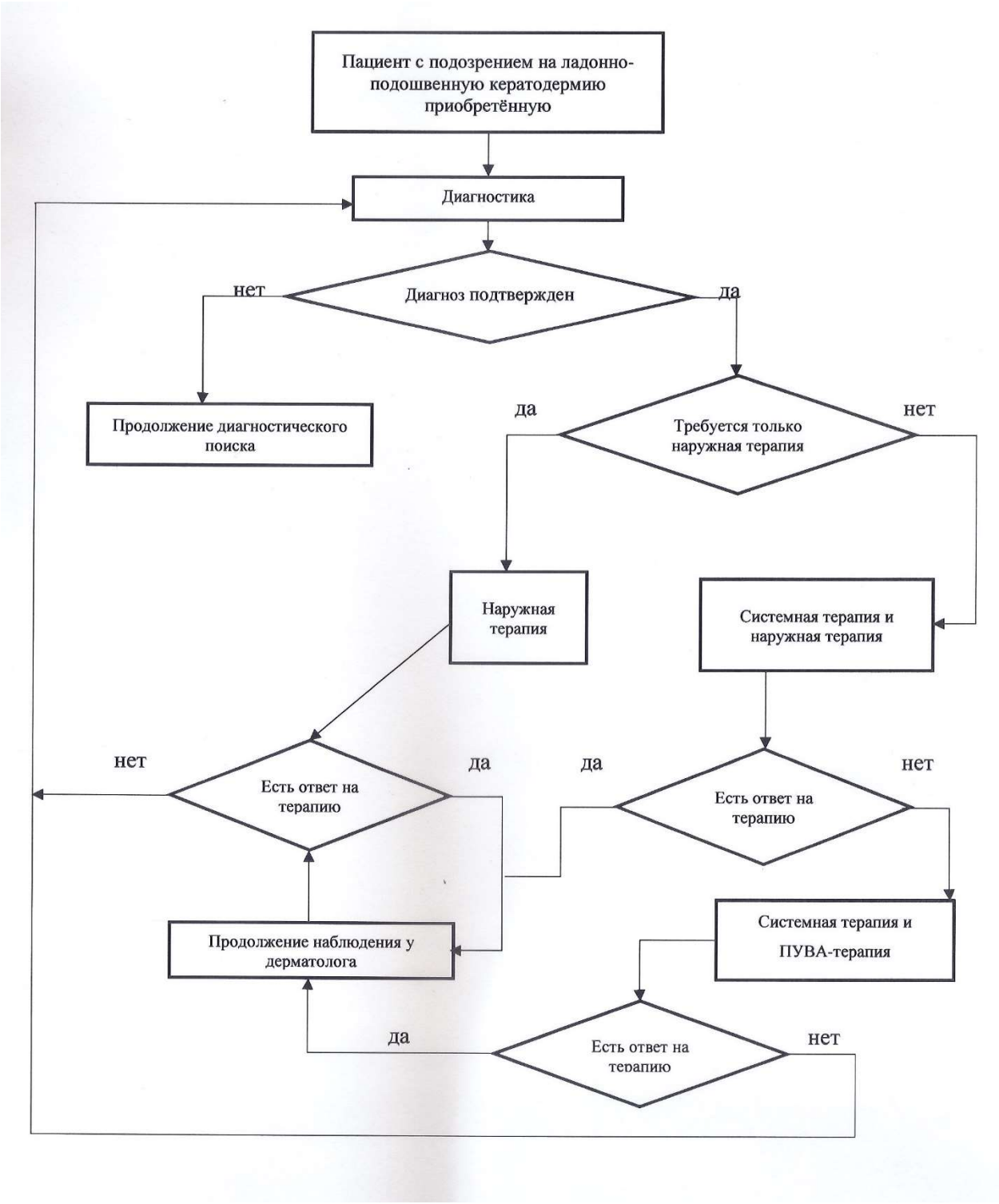
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Ладонно-подошвенная кератодермия (кератоз) – это группа заболеваний, которые вызывают аномальное утолщение кожи ладоней и/или подошв.

Ладонно-подошвенная кератодермия может быть генетической (наследственной) или приобретенной.

Наследственная ладонно-подошвенная кератодермия возникает, когда ошибка (мутация) в гене, который кодирует белок - кератин, передается от родителя к ребенку или может произойти спонтанно.

Приобретенная ладонно-подошвенная кератодермия может возникнуть на фоне заболеваний эндокринных органов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, метаболических и гормональных нарушений, аутоиммунных заболеваний, может быть вызвана приёмом лекарственных препаратов, инфекциями, а также может являться симптомом других кожных заболеваний.

Поэтому при появлении на ладонях и/или подошвах ограниченных или распространенных очагов утолщенной кожи, избыточного патологического шелушения, трещин, расположенных на фоне участков уплотнения и воспаления кожи, которые могут сопровождаться зудом, жжением, болью, в том числе при ходьбе, необходимо обратиться на прием к врачу-дерматовенерологу, который определит дальнейшую тактику диагностики и лечения дерматоза, и даст необходимые рекомендации по уходу за кожей.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Нет.

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российской ассоциации

детских хирургов,

член-корр. РАН, д.м.н.,

Заведующий кафедрой детской

хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова

ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

А.Ю. Разумовский

Клинические рекомендации

Острые заболевания и травмы органов мошонки и полового члена у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней, и проблем связанных со здоровьем	N44, N49.2, N49.8, N49.9, N45.0, N45.9, N51.1, N51.2. . S31.2, S31.3, S31.5, S30.2, N47, N48.1, N48.3, N48.6.
Возрастная группа:	дети
Год утверждения:	2025

Разработчик клинической рекомендации:

Общероссийская общественная организация: «Российская ассоциация детских хирургов»

Оглавление

Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 133
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. 166
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 16
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 20
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики. ……...27
2.1 Жалобы и анамнез. 29
2.2 Физикальное обследование. 29
2.3 Лабораторные диагностические исследования. 31
2.4 Инструментальные диагностические исследования. 322
2.5 Иные диагностические исследования. 34
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения. ...…….. 34
3.1 Перекрут яичка 34
3.1.1 Консервативное лечение 34
3.1.2 Хирургическое лечение 36
3.2 Перекрут гидатиды яичка....38
3.2.1 Консервативное лечение 38
3.2.2 Хирургическое лечение 38
3.3 Острые заболевания органов мошонки и полового члена 39

3.3.1 Консервативное лечение 39
3.3.2 Хирургическое лечение 40
3.4 Травмы мошонки и полового члена 41
3.4.1 Консервативное лечение 41
3.4.2 Хирургическое лечение 42
3.5 Послеоперационное ведение 44
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов. 44
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики. 46
6. Организация оказания медицинской помощи 47
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 47
Критерии оценки качества медицинской помощи 48
Список литературы 49
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 58
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 59
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 61
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 62
Приложение В. Информация для пациента 63
Приложение Г1- ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 64

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

АСАТ - антиспермальные антитела

ЕАУ – европейская ассоциация урологов

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК - общий (клинический) анализ крови

ОАМ - общий (клинический) анализ мочи

ОЗЯ – острые заболевания яичка

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

СР - степень рекомендации

УД - уровень доказательности

УЗИ - ультразвуковое исследование

УЗДГ - ультразвуковая допплерография

ЦДК - цветовое допплеровское картирование

Термины и определения

Баланопостит - воспаление головки полового члена (баланит) и крайней плоти (постит)

Вывих яичка – смещение одного или обоих яичек при травме под кожу живота, в паховый канал, промежность или бедро

Гидатида яичка (гидатида Морганьи, appendix testis) – рудиментарное образование небольших размеров, представляет собой рудимент краниального отдела Мюллерова протока и располагается на верхнем полюсе яичка

Гидатида придатка яичка - небольшое рудиментарное образование происходит из Вольфова протока и располагается на головке придатка

Интермиттирующий перекрут яичка – эпизоды перекручивания и самостоятельного раскручивания яичка

Интравагинальный перерекрут яичка – перекрут семенного канатика в полости собственной влагалищной оболочки

Короткая уздечка крайней плоти - уменьшение длины уздечки крайней плоти и/или снижение ее эластичности

Мануальная деторсия - манипуляция, применяющаяся при перекруте яичка, при которой производится ручное вращение яичка в направлении противоположном перекруту

Парафимоз – ущемление головки полового члена в результате сдавления ее кольцом сужения крайней плоти, приводящее к нарушению кровообращения

Перекрут яичка - скручивание семенного канатика, приводящий к частичной или полной обструкции кровотока и ишемии яичка

Перекрут гидатиды - перекрут ножки рудиментарного образования (гидатиды Морганьи), приводящий к вторичным воспалительным изменениям органов мошонки

Перекрут яичка со спонтанной деторсией - перекрут, разрешившийся самопроизвольно без медицинских манипуляций

Приапизм - патологическое гемодинамическое состояние, характеризующееся пролонгированной эрекцией длительностью более 4 часов и не связанное с сексуальной стимуляцией

Рецидивирующий перекрут яичка – перекрут яичка, возникший повторно после хирургического лечения

Разрыв яичка – повреждение белочной оболочки и паренхимы яичка травматического происхождения

Разрыв придатка яичка – повреждение оболочки и паренхимы придатка травматического происхождения

Симптом «синей точки» – просвечивание через кожу мошонки перекрученной некротизированной гидатиды

Симптом «водоворота» / «улитки» - спиралевидный ход семенного канатика при перекруте яичка при УЗИ и УЗДГ

Травма - повреждение, под которым понимают нарушение анатомической целостности или физиологических функций органов и тканей тела человека, возникающее в результате внешнего воздействия (механического, термического, химического и т. д.)

Травматическая ампутация полового члена - полное отделение полового члена от тела в результате травмы

Фимоз - сужение крайней плоти, не позволяющее обнажить головку полового члена

Циркумцизия - хирургическое удаление крайней плоти

Экстравагинальный перекрут яичка – перекрут семенного канатика вне полости собственной влагалищной оболочки, со всеми оболочками вместе

Язык колокола (bell-clapper) - анатомическая особенность, когда влагалищная оболочка яичка распространяется на семенной канатик, что может способствовать интравагинальному перекруту яичка

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение

Острые заболевания яичка (ОЗЯ) – сборное понятие, включающее в себя несколько острых заболеваний органов мошонки, проявляющихся однотипной клинической картиной – боль, отек, гиперемия разной степени выраженности [1-9]. В отечественной литературе и практическом здравоохранении также используются термины «синдром острой мошонки», «синдром отечной мошонки», «синдром отечной и гиперемированной мошонки» [1-8], в англоязычной литературе - «acute scrotum», «acute scrotal disease» [5, 9–11].

Основными заболеваниями, входящими в понятие ОЗЯ являются перекрут гидатиды яичка и перекрут гидатиды придатка яичка; перекрут яичка; острые воспалительные заболевания органов мошонки (орхоэпидимит, эпидидимит).

Перекрут гидатиды (appendix testis torsion, torsion of the testicular appendix) – перекрут ножки рудиментарных образований в области верхнего полюса яичка или в области придатка яичка. Также в литературе используют термины: некроз гидатиды, острое поражение гидатиды, патология гидатиды Морганьи, привеска яичка/придатка, аппендикса яичка/придатка. Перекрут гидатиды - наиболее частая патология в структуре ОЗЯ у детей и составляет 62–84% [1-9, 11–15].

Перекрут яичка (заворот яичка, перекрут семенного канатика, testicular torsion, spermatic cord torsion) - скручивание семенного канатика, приводящее к частичной или полной обструкции кровотока и ишемии яичка. Перекрут яичка является наиболее тяжелой патологией, связанной с ишемией и угрозой некроза яичка и составляет 11–23% в структуре ОЗЯ [1-15, 18].

Острые воспалительные заболевания органов мошонки – неспецифический эпидидимит, орхит и эпидидимоорхит встречаются с частотой 12–18% [1-15, 18]. Наиболее часто отмечаются воспалительные изменения придатка, яичко вовлекается в патологический процесс вторично. Воспалительный процесс может носить как инфекционный (бактериальный), так и асептический характер.

Редкие формы ОЗЯ представлены аллергическим отеком мошонки, паразитарными заболеваниями, новообразованиями яичка, тромбозом сосудов семенного канатика, болезнью Фурнье [1, 4, 19].

Среди острых заболеваний полового члена наиболее часто у детей встречаются баланопостит и парафимоз. Фимоз нельзя отнести к острым заболеваниям, однако он может

способствовать развитию баланопостита и привести к острой задержке мочи.

Баланопостит - это воспалительное заболевание, характеризующееся воспалением головки полового члена (баланит) и крайней плоти (постит).

Фимоз - сужение крайней плоти, не позволяющее обнажить головку полового члена.

Парафимоз – ущемление головки полового члена в результате сдавления ее кольцом сужения крайней плоти, приводящее к нарушению кровообращения.

Приапизм - патологическое гемодинамическое состояние, характеризующееся не связанной с сексуальной стимуляцией пролонгированной эрекцией, которая длится более четырех часов [16].

Травмы органов мошонки и полового члена - нарушение анатомической целостности и/или физиологических функций органов мошонки и полового члена, возникающее в результате внешнего воздействия (механического, термического, химического и т. д.). Травмы могут быть как закрытыми (тупые), так и открытыми (раны) [1-8].

Гематома мошонки – кровоизлияние в стенку мошонки.

Ушиб яичка – травма органа без повреждения его целостности.

Разрыв яичка – повреждение белочной оболочки и паренхимы яичка.

Разрыв придатка яичка – повреждение оболочки и паренхимы придатка.

Посттравматический эпидидимит – асептическое воспаление придатка яичка после травмы.

Вывих яичка или дислоцирующее повреждение – смещение одного или обоих яичек при травме в паховый канал, под кожу живота, промежности или бедра.

1.2 Этиология и патогенез

Перекрут яичка. На фоне существующих врожденных аномалий фиксации яичка при резком сокращении кремастерной мышцы, подтягивающей яичко кверху, происходит подкручивание яичка вдоль оси семенного канатика, дальнейшие рефлекторные непроизвольные сокращения мышцы приводят к усугублению степени перекрута иногда до 2–3 полных оборотов. Это приводит к передавливанию сосудов и ишемии яичка, при неоказании своевременной помощи через 4–8 часов с учетом чувствительности тестикулярной ткани развиваются необратимые некротические изменения [1-9, 11-14]. При неполном перекруте жизнеспособность яичка может сохраняться и при более длительном сроке заболевания.

Перекрут гидатиды. Нарушение кровообращения гидатиды происходит в результате перекрута ее ножки от воздействия инерционных сил, возникающих при движении яичка. При сокращении кремастерной мышцы яичко может совершить короткое вращательное движение вокруг своей оси. Гидатида по инерции продолжает вращение, что способствует ее перекруту. Вследствие перекрута ножки возникает геморрагический инфаркт гидатиды - диффузное кровоизлияние в строму и некроз органа. Инфаркт гидатиды может происходить и без перекрута ножки, в результате тромбоза вены ножки гидатиды, в результате перегибов и ротации, обусловленных высокой мобильностью органа [1-9].

Острые воспалительные заболевания органов мошонки. Среди причин развития воспаления различают бактериальные, абактериальные и травматические факторы. Наиболее часто отмечаются воспалительные изменения придатка, яичко вовлекается в патологический процесс вторично (эпидидимоорхит) [1-10, 86, 88]. Изолированный орхит является редким заболеванием. Обычно он вызывается гематогенной вирусной инфекцией. Самая частая причина вирусного орхита – эпидемический паротит, но также был описан инфекционный мононуклеоз как этиологический фактор [5]. У мальчиков препубертатного возраста этиология эпидидимита обычно неизвестна, поскольку инфекционный агент выявляют только в 25% случаев. Посев мочи обычно стерильный, и в отличие от мальчиков старшего возраста частота заболеваний, передающихся половым путем, очень низкая [5]. Врожденные аномалии мочеполового тракта могут приводить к нарушениям уродинамики и развитию эпидидимита. Рефлюкс стерильной мочи по семявыносящему протоку в придаток приводит к воспалительному процессу. В этиологии бактериальных эпидидимоорхитов играет роль бактериальная флора, чаще представленная кишечной палочкой, стафилококком, стрептококком; реже протеем, энтерококком, синегнойной палочкой. Описаны 4 пути проникновения инфекции в придаток и яичко: гематогенный, лимфогенный, секреторный, каналикулярной (восходящий) [4, 5]. Каналикулярный путь инфицирования подтверждается тем, что эпидидимит почти не возникает при общих инфекционных заболеваниях. При эпидидимоорхите, в первую очередь, поражается придаток, деструктивные изменения чаще встречаются в хвосте придатка. Распространению инфекции способствуют антиперистальтические сокращения и повышение гидростатического давления в предстательной части уретры и семявыносящего протока. Сравнительный анализ выделенных микроорганизмов из различных сред (мазки из уретры, средняя порция мочи, биоптаты придатка и яичка) подтвердил их идентичность [98]. При гематогенном распространении инфекции первично поражается яичко, что возможно при септикопиемии или вирусемии при инфекционных заболеваниях

(эпидемический паротит, пневмония, брюшной тиф, скарлатина, ветряная оспа и т. д.). Бактериальный эпидидимоорхит может осложняться абсцессом или некрозом яичек [5, 71].

Значительное количество эпидидимитов обусловлено травмой придатка и яичка. При этом получение высева патогенной микрофлоры при них обусловлено развитием вторичного инфицирования на фоне первичного асептического воспаления, обусловленного нарушением микроциркуляции в паренхиме яичка и придатка [4].

В современных исследованиях указывается на значительную частоту встречаемости при остром эпидидимите нарушений уродинамики функционального характера [5]. Некоторые авторы видят основную причину острого эпидидимита в неполном (функционально обусловленном) опорожнении мочевого пузыря.

Аллергический отек мошонки наиболее часто возникает у детей с неблагоприятным аллергическим анамнезом [4, 20-22]. Но при сборе анамнеза установить этиологический фактор как правило не удается, в связи с чем часто используется термин **идиопатический отек.**

Паразитарные заболевания органов мошонки. Дирофиляриоз – заболевание, вывязываемое паразитированием нематоды рода Dirofilaria в организме человека. Заражение происходит трансмиссивным путем через укус кровососущих насекомых, заряженных личинками дирофилярий. Источником заражения комаров чаще являются домашние собаки и кошки, реже – дикие животные. Человек является случайным тупиковым хозяином червей Dirofilaria поскольку самки не достигают в его организме половой зрелости. Большинство личинок при попадании в организм человека гибнет. Человек источником инвазии не является. В организме в подавляющем большинстве случаев обнаруживается единственная особь – неполовозрелая самка. Период клинической инкубации зависит от реактивности организма и скорости роста паразита и составляет от одного месяца до нескольких лет – чаще всего около 6 месяцев, к этому времени формируется воспалительный инфильтрат. Как правило, гельминт располагается в соединительнотканной капсуле, содержащей серозно-гнойный экссудат, белок, эозинофильные и нейтрофильные клетки [4, 19, 23, 24].

Болезнь Фурнье (молниеносная гангрена мошонки, гангрена Фурнье, флегмона Фурнье) является острым инфекционным некротизирующим фасциитом с преимущественным поражением наружных половых органов и промежности. Гангрена Фурнье имеет две основные характеристики – внезапное начало без видимого провоцирующего фактора и молниеносное течение. Публикации, касающиеся болезни Фурнье в детском возрасте единичны и носят описательный характер [4, 19, 26-28]. На

протяжении последних лет отмечается рост заболеваемости в 2,2–6,4 раза [19, 26–29].

Тромбоз сосудов семенного канатика - редкое состояние, требующее дифференциальной диагностики с перекрутом яичка, в периоде новорожденности встречается на фоне полицитемии новорожденных [4].

Сегментарный инфаркт яичка в детском возрасте встречается исключительно редко [4, 19, 31-32].

Неотложные состояния при новообразованиях яичка.

Для новообразований органов мошонки (прежде всего яичка) характерны наличие пальпируемого образования, постепенный рост, болевой синдром только при очень значительном объеме образования, при злокачественном течении – клинические проявления, обусловленные метастазированием. Тем не менее, в редких случаях возможно появление острого болевого синдрома у пациента с образованием яичка, имитирующее «синдром острой мошонки» [4, 19, 30].

Баланопостит. Патогенез баланопостита включает развитие воспалительного процесса с отеком, гиперемией, экссудацией, формированием эрозий и язв, иногда - сужением крайней плоти (фимозом) или ущемлением головки (парафимозом) [53, 56, 139].. Основные причины баланопостита у детей:

- инфекционные: бактериальные (Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia coli и др.), вирусные (герпес, папилломавирус), грибковые (Candida)
- аллергические: контактный дерматит, реакция на раздражители (мыло, моча и др.)
- травматические: расчесы, манипуляции
- ксеротический облитерирующий баланит (баланопостит) - хроническое склерозирующее воспалительное заболевание неясной этиологии

Приапизм. Патогенез приапизма связан с нарушением механизмов эрекции и оттока крови из полового члена [16, 56-59]. При ишемическом приапизме происходит нарушение венозного оттока, при неишемическом - повышение артериального притока. Основные причины приапизма у детей:

- идиопатический (неуточненный) приапизм
- серповидно-клеточная анемия
- травма полового члена
- опухоли малого таза
- лекарственные препараты (психотропные, антидепрессанты, противоопухолевые и др.)

Парафимоз - осложнение как врожденного (физиологического), так и приобретенного фимоза. Возникает при насильственном оттягивании суженной крайней плоти за головку полового члена с целью ее обнажения [41]. Чаще возникает у детей с врожденным фимозом и при медицинских манипуляциях – катетеризации мочевого пузыря.

Патогенез парафимоза связан с отеком и сдавлением ущемленной крайней плотью, что приводит к нарушению венозного оттока и артериальному застою в головке полового члена. Это, в свою очередь, усугубляет отек и ущемление, что может привести к некрозу крайней плоти [5] и головки полового члена [33, 40-42, 53].

Травмы органов мошонки. У пациентов взрослого возраста езда по пересеченной местности на велосипеде и мотоцикле (особенно на мотоциклах с бензиновым двигателем), регби, футбол и хоккей относят к основным причинам тупой травмы яичка [5]. Проникающие повреждения могут быть вызваны у мужчин огнестрельными ранениями (75,8%) и, как правило, требуют хирургического лечения [4, 5, 48-49, 55-56]. Тяжелая травма яичка сопровождается разрывом белочной оболочки и пролабированием части паренхимы. Нарушение целостности белочной оболочки возникает от прямого удара в условиях, когда яичко оказывается фиксированным между травмирующим предметом и костями таза. Разрыв происходит по ходу эластических волокон и обычно бывает поперечным [1, 4]. Повреждаются основные сплетения венозных и лимфатических сосудов, расположенных на боковой поверхности яичка. При травме яичка происходит кровоизлияние в соединительнотканные прослойки, паренхиму. Нарушение лимфооттока через белочную оболочку приводит к функциональной перегрузке и его динамической блокаде. В яичке и его оболочках нарастает отек, усиливающий выпячивание паренхимы через существующий дефект белочной оболочки. Крайней степенью тяжести считают полное размозжение яичка или отрыв его от семенного канатика [1, 4, 48-49].

Открытые повреждения мошонки и ее органов могут быть в виде рваных, резаных, колотых, укушенных, осколочных ран. Они могут сопровождаться повреждениями полового члена и яичка. При ранениях, проникающих в серозную полость яичка, органы мошонки могут выпадать через рану наружу [1, 4]. Открытые повреждения оказываются результатом падения на острые предметы, при этом не встречается разрыва белочной оболочки за счет защитного действия кремастерного рефлекса.

Травмы полового члена у детей могут возникать в результате активных игр и занятий спортом. Дорожно-транспортные происшествия также могут привести к травмам половых органов [33]. Ятрогенные травмы возникают в результате медицинских процедур, чаще всего таких как обрезание крайней плоти. Укусы собак являются наиболее

распространенной укушенной травмой полового члена у детей [34-35]. Ожоги полового члена редко бывают изолированными и обычно затрагивают несколько областей тела [35]. Электрические травмы, такие как удары током, могут приводить к значительным повреждениям тканей полового члена. Кроме того, описаны случаи ущемления полового члена у детей волосами [36], защемление полового члена застежкой молнии [37], травмы от сиденья унитаза [38]. В результате травмы могут развиваться нарушения кровообращения, инфекционные осложнения, стриктуры уретры, деформация и нарушение функции полового члена.

Вывих яичка, или дислоцирующее повреждение – смещение одного или обоих яичек при травме в паховый канал, под кожу живота, промежности или бедра [4, 5, 50-52]. Смещение яичка происходит от воздействия двух факторов – травмы мошонки и защитного резкого сокращения кремастерной мышцы. Как правило, яичко в мошонку самостоятельно не низводится, что объясняется особенностями локализации при смещении, отеком его и окружающих тканей. Вывих яичка часто сочетается с его ушибом, иногда – с разрывом белочной оболочки [4, 50-52].

1.3 Эпидемиология

Перекрут яичка чаще возникает в неонатальном периоде и в пубертатном возрасте, а перекрут гидатиды встречается в более широком возрастном диапазоне [1-9, 42-43]. В перинатальном периоде перекрут семенного канатика чаще всего развивается до рождения, и в 11–21% случаев наблюдается двустороннее поражение [43]. В большинстве случаев перекрут происходит экстравагинально в отличие от типичного для периода полового созревания интравагинального перекрута [1- 9, 13].

Перекрут гидатиды. Наибольшая частота заболевания характерна для возраста 7-11 лет с пиком в 8-9 лет или несколько старше – 7-12 лет [1-9, 42-45]. Доля детей до 3 лет составляет не более 4% [1-9, 15, 47]. Есть описания казуистических случаев и у новорожденных. D.W. Chiles впервые описал случай перекрута гидатиды у новорожденных, представив описание пациента в возрасте 16 часов (вероятно перекрут гидатиды произошел антенатально) [44]. Отмечены случаи двухстороннего перекрута гидатиды [45].

Острый эпидидимит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний репродуктивной системы и составляет от 12% до 18 % среди всех пациентов с экстренной патологией органов мошонки [1-9, 46] и встречается во всех возрастных группах детей.

Редкие формы «синдрома острой мошонки». Ряд нозологических форм,

проявляющихся острой патологией со стороны органов мошонки, встречается редко в практике, составляя суммарно не более 1–2 % в структуре синдрома [1, 4, 19]. Частота встречаемости каждого из них составляет доли процентов в структуре «синдрома острой мошонки», тем не менее, данные нозологические формы имеют свои характерные особенности и закономерности.

Аллергический отек мошонки - в структуре ОЗЯ составляет менее 0,5%. Наиболее характерно развитие состояния у детей раннего возраста, так в общей структуре аллергических отеков мошонки дети до 1 года составляют 25%, 1-3 лет – 55%, 3-7 лет 15%, старше 7 лет – 5% [1-9, 19-22]. По данным Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) наиболее часто встречается у мальчиков младше 10 лет, обычно между 4 и 7 годами [5].

Паразитарные заболевания органов мошонки. Дирофиляриоз чаще встречается у взрослых, достигая пика частоты в 40–49 лет, исключением является Шри-Ланка, где максимальная частота отмечается у детей до 9 лет, а минимальный возраст выявления составляет 4 месяца, что обусловлено местными обычаями (хождение детей голыми). Распространение заболевания охватывает территорию 37 государств. В России встречается в различных возрастах, зарегистрированы случаи выявления в возрасте 3–75 лет с невыраженным максимумом в возрасте 30–39 лет. В период 1956-1995 в России и странах СНГ инвазия D. repens выявлена у 91 человека, а за период 1996-2001 гг. только в России уже зарегистрировано 152 случая, в 2011 году зарегистрировано 84 случая в 31 субъекте Российской федерации, в 2012 году – уже 143. Встречается преимущественно в южных районах, но не редки случаи заражения и в центральной России, и на севере [23-24].

Гангрена Фурнье - редкое заболевание в урологической практике, в детстве носящее характер казуистического. До 1960 года было описано всего 25 случаев в отечественной литературе, к 1992 году их число составило уже 500, что говорит о лучшей информированности специалистов, всего в период 1950–2007 гг. представлено 3297 случаев заболевания. В детском возрасте описано 63 случая заболевания, причем 43 (65%) – у детей до трех лет. Описаны случаи и у новорожденных [4, 19, 25–28].

Неотложные состояния со стороны органов мошонки могут возникать при варикоцеле (орхалгия, тромбоз/тромбофлебит яичковых вен, разрыв яичковых вен), сперматоцеле (перекрут сперматоцеле, разрыв сперматоцеле, нагноение сперматоцеле) также возможны неотложные состояния при фуникулоцеле и гидроцеле [4, 19].

Пневматоз мошонки (пневмоскротум). Принято различать первичный пневматоз (результат непосредственного повреждения стенки мошонки и/или ее содержимого) и вторичный (диффузия газа из любой иной анатомической области). Последний чаще всего

бывает ятрогенным [4, 19].

Неотложные состояния при туберкулезе половых органов у детей. В России ежегодно выявляется не более 100 пациентов детского возраста с урогенитальным туберкулезом, из них не более 10% с туберкулезом половых органов [4, 19]. Возникновение ургентных ситуаций при туберкулезе органов мошонки у детей отмечается очень редко и возникает при присоединении неспецифического воспаления или (значительно реже) деструкции туберкулезного очага. Наибольшее внимание следует уделять острому эпидидимиту при подостром или затяжном течении.

Баланопостит является одним из наиболее распространенных заболеваний у мальчиков. По данным ВОЗ, баланопостит встречается примерно у 4–11% мальчиков до 15 лет. В 75% случаев баланопостит возникает у мальчиков до 10 лет, приводит к острой задержке мочи у 16% детей. Баланопостит развивается у 6% мальчиков, которым не проводилось обрезание [53, 148].

Точные статистические данные о распространенности **приапизма** у детей отсутствуют. По различным оценкам, приапизм встречается у 1,5–2,9 на 100 000 детей в год. Наиболее часто приапизм развивается у мальчиков в возрасте 5–10 лет [16].

Согласно различным литературным данным, частота встречаемости **парафимоза** у детей варьирует от 0,1% до 0,4% от всех андрологических заболеваний. Парафимоз чаще встречается у мальчиков старшего возраста и подростков [40-41].

Травмы органов мошонки. В структуре синдрома острой мошонки частота травматических повреждений невелика, однако цифры, приводимые авторами, различаются [1-9, 14, 48, 55, 64-65]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению их числа. Так по данным И. П. Крапивиной с соавт. (2011) при сравнении периодов 1987–1997 и 1998–2008 гг. отмечен рост удельного веса травм мошонки в структуре «синдрома острой мошонки» с 5,3 до 6,8% [47]. Меняется характер травмы и ее тяжесть. Так H.L. Sang (2017), анализируя период 30 лет (1985–2015 гг.) констатировал изменения этиологического фактора повреждений в сторону уменьшения числа травм криминального характера и рост числа спортивной и бытовой травмы, также им констатировано уменьшение тяжести травмы [48]. Причиной повреждения явились спортивные состязания у 47% пациентов [63], падение – у 38,2%, автодорожные травмы у 24,4%.

Двухсторонняя травма органов мошонки встречается редко, составляя при тупой травме 1–8%, однако при открытых повреждения она может возрастать до 30% [47-49]. По мнению M. Monga (1996) частота двухсторонних повреждений составляет не более 1% [49]. Травматическая дислокация (вывих) яичка встречается редко. По данным ЕАУ с учетом

всех возрастов чаще всего вывих яичка наблюдается после ДТП [50-52], в 25% случаев описано двустороннее смещение [51].

Точная статистика распространенности **травм полового члена** у детей отсутствует [130-133, 135]. По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется более 1 млн случаев травм мочеполовой системы у детей, из них 10–15% приходится на травмы полового члена. Наиболее часто травмы полового члена встречаются у детей в возрасте 3–12 лет, что связанно с их повышенной физической активностью. Больше всего публикуются данные о повреждении полового члена, возникающие в процессе обрезания (кровотечение, повреждения кожи, наружного отверстия мочеиспускательного канала) вплоть до частичной или полной ампутации головки полового члена [38, 136, 138].

1.4 Кодирование по МКБ- 10

N44 Перекручивание яичка

N49.2 Воспалительные болезни мошонки

N49.8 Воспалительные болезни других уточненных мужских половых органов

N49.9 Воспалительные болезни неуточненного мужского полового органа

N45.0 Орхит, эпидидимит и эпидидимоорхит с абсцессом

N45.9 Орхит, эпидидимит и эпидидимоорхит без упоминания об абсцессе

N51.1 Поражения яичка и его придатков при болезнях, классифицированных в других рубриках

N51.2 Баланит при болезнях, классифицированных в других рубриках

S30.2 Ушиб наружных половых органов

S31.2 Открытая рана полового члена

S31.3 Открытая рана мошонки и яичек

S31.5 Открытая рана других и неуточненных наружных половых органов

N47 Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз

N48.1 Баланопостит

N48.3 Приапизм

N48.6 Баланит

1.5 Классификация

Перекрут яичка

По форме:

- экстравагинальный

- интравагинальный

По клиническому течению:

- типичный
- атипичный
  - перекрут яичка со спонтанной деторсией
  - интермиттирующий перекрут яичка
  - рецидивирующий перекрут яичка (после фиксации)
  - перекрут яичка в паховом канале (на фоне крипторхизма)
  - перекрут абдоминально расположенного яичка
  - двухсторонний перекрут яичка (синхронный или асинхронный)
  - перекрут добавочного яичка

По степени:

- неполный (до 360°)
- полный:
  - 1 степени от 360° до 450°
  - 2 степени от 450° до 720°
  - 3 степени - 720° и более [4]

Осложнения: некроз яичка, абсцесс яичка

Перекрут гидатиды. В настоящее время общепринятой классификации патологии гидатиды не существует. Отмечены попытки рубрицировать заболевание по механизму развития: перекрут и тромбоз гидатиды [7], однако она не нашла широкого распространения в практике по причине отсутствия тактических различий в ведении. Существует аналогичный термин - трансформация гидатиды, чаще применяемый специалистами ультразвуковой диагностики [4]. Попытки систематизации по локализации прикрепления гидатиды не нашли широкого применения, что связано с отсутствием влияния точки фиксации гидатиды на характер вызываемых изменений и тактику ведения.

В клинической практике наибольшее значение играет течение заболевания, различающееся клинически и эхографически [1, 4]. Данная градация представляется наиболее рациональной из существующих, т.к. состояние органов мошонки и характер изменений, вызванных патологическим процессом в гидатиде, может быть определен до операции клинически и с помощью лучевых методов, позволяя определить тактику дальнейшего ведения (консервативную или хирургическую) [1, 4, 157].

По характеру течения:

- осложненное
- неосложненное

Эпидидимоорхит, орхит и эпидидимит. Все существующие классификации относятся к взрослому возрасту и мало адаптированы к детскому ввиду других этиопатогенетических механизмов [71, 86, 88, 90-92, 122]. Так, в детской практике не встречаются гранулематозные и конгестивные эпидидимиты [4].

Классификации острого эпидидимита у детей в отечественной литературе нами не обнаружены. Некоторые зарубежные авторы подразделяют эпидидимиты у детей по тяжести, выделяя две формы – тяжелые, требующие операции, и легкие, поддающиеся консервативной терапии [46, 54, 71].

Травмы органов мошонки. Наибольшее значение в клинической практике имеет систематизация травм по характеру травмы и тяжести повреждения [4, 5].

По характеру травмы:

- Открытые (раны): рваные, ушибленные, колотые, резаные, огнестральные и т.д.
  - проникающие
  - непроникающие
- Закрытые (тупые)

В 1987 году Американская ассоциация хирургической травмы (AAST) разработала шкалу травматических повреждений органов мошонки (OIS), а в 1995 году был представлен усовершенствованный вариант шкалы, употребляемый практически во всех руководствах (таблица 1).

Таблица 1. Классификация травм органов мошонки (AAST)

Степень тяжести	Травма мошонки	Травма яичка
I	Сотрясение, ушиб или гематома без видимого разрыва	Сотрясение, ушиб или гематома без видимого разрыва яичка и его оболочек
II	Разрыв менее 25% диаметра мошонки	Разрыв белочной оболочки без видимого разрыва яичка
III	Разрыв более 25% диаметра мошонки	Разрыв белочной оболочки с потерей паренхимы до 50% объема
IV	Разрыв или отрыв мошонки менее 50% диаметра или площади	Разрыв паренхимы с потерей более 50% объема
V	Разрыв или отрыв мошонки более 50% диаметра или площади	Травматические разрушения (размозжение) яичка или авульсия (отрыв) яичка от семенного канатика

В последние годы данная градация стала популярна среди российских урологов и массово принята к практическому применению и у взрослых, и у детей, как наиболее полно и ясно отражающая необходимые критерии оценки и позволяющая унифицировать и стандартизировать тактику ведения.

Травмы полового члена

По характеру травмы:

- Открытые (раны, разрыв уздечки полового члена, ампутация полового члена)
- Закрытые (ушибы, перелом полового члена, ущемление полового члена)

Перелом полового члена у детей встречается редко, но может произойти при резком сгибании полового члена. Толщина белочной оболочки в расслабленном состоянии составляет около 2 мм, а при эрекции снижается до 0,25–0,5 мм, что делает ее более уязвимой к травматическому повреждению [129-133].

По тяжести:

- Легкая (ушиб, ссадина, поверхностная рана)
- Средняя (глубокая рана, частичный разрыв)
- Тяжелая (полная ампутация, тяжелая деструкция)

Баланопостит

По этиологии:

- инфекционный
- аллергический
- травматический
- ксеротический облитерирующий баланит (баланопостит)

По течению:

- острый
- хронический

Приапизм [57]

По этиологии:

- идиопатический
- вторичный (связанный с основным заболеванием)

По течению:

- с низким потоком (ишемический и веноокклюзионный),

- прерывистый (прерывистый и рецидивирующий ишемический)
- с высоким потоком (неишемический и артериальный)

Приапизм с низким потоком является наиболее распространенным типом, наблюдаемым у детей [16, 58]. Высокопоточный приапизм обычно вызван посттравматической артериокавернозной фистулой (от травмы полового члена, промежности или таза) и, как правило, проявляется через несколько дней после травмы [59].

Парафимоз

По тяжести:

- легкая степень (обратимые изменения, отек головки полового члена)
- средняя степень (нарушение кровообращения, цианоз головки)
- тяжелая степень (некроз головки полового члена)

1.6 Клиническая картина

1.6.1 Перекрут яичка

Типичная форма. Острая боль с быстро нарастающей интенсивностью является наиболее частым симптомом [1-9, 11-15]. Она может быть локализована не только в мошонке, но и в паху, и в нижних отделах живота, имитируя острую абдоминальную патологию, может развиться во время сна и привести к пробуждению пациента; может возникнуть после прямой травмы (в 4-8% случаев), после сильной физической нагрузки или резкого изменением температуры (ныряние в холодную воду). Поэтому перекрут яичка следует исключать при синдроме острого живота и после травмы мошонки. В анамнезе некоторые пациенты отмечают перемежающуюся острую боль в мошонке, одностороннюю или двухстороннюю, спонтанно разрешающуюся. Другие симптомы - тошнота, рвота, боль в животе. У новорожденных с перекрутом яичка может быть беспокойство, но обычно первым признаком является отёк мошонки сразу после рождения или при смене подгузника в первые дни жизни.

При раннем осмотре болезненность и отёк мошонки обнаруживаются у 88% и 44% пациентов соответственно [5]. Гиперемия и повышение температуры тела обычно отсутствуют. Яичко подтянуто к корню мошонки из-за сокращения канатика [1-9, 11–15]. Боль не уменьшается при подъёме яичка, в отличие от эпидидимоорхита (симптом Прена) [1, 5]. Через несколько часов местный отёк усиливается и появляется гиперемия. Исчезновение кремастерного рефлекса должно наводить на мысль о перекруте канатика. С

другой стороны, сохранный кремастерный рефлекс позволяет исключить перекрут почти со стопроцентной чувствительностью [4, 5, 81].

Таким образом, клиническая картина типичного перекрута яичка представлена следующими симптомами [4]:

- острое возникновение болевого синдрома
- боль умеренная или сильная в области мошонки или яичка
- возможна тошнота, рвота, иррадиация боли в пах, бедро или живот
- через несколько часов от начала заболевания появляется отек и гиперемия соответствующей половины мошонки
- яичко подтянуто к корню мошонки, расположено горизонтально
- кремастерный рефлекс на стороне поражения отсутствует или снижен, его провокация болезненна
- отрицательный симптом Прена
- при выраженном отеке мошонки возможно изменение походки

При запоздалом обращении, вызванном нежеланием мальчиков-подростков обращаться за медицинской помощью или первично неверной диагностикой, диагноз может быть установлен довольно поздно [5]. В этих подострых случаях боль уже исчезает или становится незначительной, нарастает гиперемия и отек мошонки. При пальпации яичко большое, минимально болезненно, имеет твёрдую или эластичную консистенцию, яичко и придаток не могут быть отдифференцированы. При ультразвуковом исследовании обычно обнаруживают очаги различной эхогенности от анэхогенных до гиперэхогенных, что указывает на обширный некроз. Это подтверждается цветным допплеровским исследованием, демонстрирующим отсутствие кровотока [1-9, 80].

Атипичные формы перекрута яичка

Интермиттирующий перекрут. Пациенты испытывают приступы сильной рецидивирующей боли в мошонке, отдающей в пах, которые купируются самопроизвольно. Они указывают на боль в яичке при самостоятельной пальпации. На момент врачебного осмотра клинические симптомы, как правило, отсутствуют [4, 5, 60–61]. Типичным признаком колоколообразной деформации является горизонтальное расположение яичка при положении пациента стоя. Если этот признак присутствует, это облегчает диагностику [5].

Перекрут неопустившегося яичка. Перекрут внутрибрюшного яичка может быть клинически представлен как синдром острого живота. Перекрут пахового неопустившегося яичка может имитировать ущемлённую паховую грыжу. Таким образом, у пациента с болями в животе и непальпируемым яичком следует рассматривать перекрут яичка как возможный диагноз. [4].

Перинатальный перекрут яичка. Это редкий вариант перекрута яичка, встречаемость которого составляет 6 на 100 000 рождений. Он определяется как перекрут, происходящий до рождения или в первые 30 дней жизни. Обычно это экстравагинальный перекрут. Атрофическое яичко в мошонке или в неопустившемся положении, обнаруженное после рождения, может считаться результатом пренатального перекрута. Как правило, при рождении или в постнатальном периоде обнаруживается плотное безболезненное объёмное образование в мошонке без изменения её цвета. При ультразвуковом исследовании это яичко гиперэхогенное и не имеет признаков перфузии, что по картине соответствует некрозу [4-7]. При дифференциальной диагностике безболезненного и плотного объёмного образования в мошонке у новорожденного следует учитывать возможность наличия мекониевого периорхита. Это редкое доброкачественное состояние, являющееся результатом зажившей внутриутробной перфорации кишечника [5].

1.6.2 Перекрут гидатиды. Самыми частыми симптомами перекрута гидатиды являются умеренная болезненность мошонки при ходьбе и физической активности или при прикосновении [1-9, 79, 45, 93]. При купании может обратить на себя внимание слегка отёчная и покрасневшая мошонка [5]. Типичным является медленное развитие симптоматики в младшем возрасте (обычно до 10 лет), что позволяет отличить это состояние от перекрута яичка [1-9, 11,15]. Через 2–3 дня от начала заболевания может появиться отек и гиперемия половины мошонки, что является признаком вторичных воспалительных изменений [1]. Головка придатка обычно увеличена, что приводит к ложной диагностике эпидидимита. Почти у 20% пациентов увеличенная гидатида с признаками геморрагического некроза видна сквозь кожу (симптомом синей точки). Аналогом этому термину, принятому в отечественной литературе, является симптом «голубого пятна», введённый в употребление Дресснером в 1973 году, как наиболее патогномоничный симптом патологии гидатиды. Синонимами являются симптом черной или «темной точки». Частота его встречаемости в практике несколько отличается по данным авторов, но в целом составляет около четверти всех клинических случаев [93]. По данным ЕАУ при перекруте гидатиды симптом «голубой точки» определяется только у 10–

23% пациентов [5]. Также можно пропальпировать округлое болезненное образование на верхнем полюсе яичка. После обнаружения точки максимальной болезненности и успокоения мальчика, можно пропальпировать само неизменённое яичко. Кремастерный рефлекс активен [5]. Перекруту гидатады может предшествовать травма мошонки. Исходя из клинических проявлений, целесообразно разделять патологию по течению, выделяя [1, 4, 121] неосложненное течение и осложненное течение заболевания.

Неосложненное течение характеризуется умеренным болевым синдромом в области головки придатка и/или верхнего полюса яичка, визуализируемой через кожные покровы гидатидой в виде симптома «синей точки».

Осложнение течение сопровождается вторичными воспалительными изменениями со стороны придатка яичка и мошонки и характеризуется более выраженным болевым синдромом, отмечающимся в т. ч. и в покое, разлитой гиперемией и отеком половины мошонки, при которых информативная пальпация становится затруднительной [1, 4, 121].

1.6.3 Воспалительные заболевания органов мошонки и полового члена

Эпидидимит. Отмечается постепенно нарастающая болезненность, отёчность и покраснение мошонки в сочетании с общими признаками воспаления, такими как высокая температура тела и слабость [1-11, 14-15, 54, 91–97]. Вначале преобладают воспалительные изменения в какой-либо части придатка, либо в придатке целиком; по мере развития заболевания яичко и придаток сливаются в один отёчный, плотный и очень болезненный конгломерат. Кремастерный рефлекс сохраняется. В раннем возрасте отмечается более быстрое развитие клиники. В первые часы заболевания преобладают общие симптомы – «беспричинное» беспокойство, отказ от еды, реже – рвота, вялость, недомогание, сопровождавшиеся повышением температуры до 38-38,5°С. Локальная симптоматика ярко выражена уже в течение первых 12–24 часа.

Исследование местного статуса у детей раннего возраста в ряде случаев затруднено негативизмом ребенка и трудностью контакта с ним. Появление выраженного отека мягких тканей мошонки и оболочек к концу первых - началу вторых суток заболевание затрудняет пальпаторное исследование и не позволяет дифференцировать яичко и придаток, чаще встречается отсутствие складчатости мошонки. Данный симптом в большей или меньшей степени присутствует у всех пациентов, независимо от длительности заболевания. В некоторых случаях, преимущественно при длительности заболевания более 4 суток отек и гиперемия распространялись с мошонки на паховую область и корень полового члена [4, 5, 54, 91, 94, 96]. При пальпации придаток увеличен и болезненный, преимущественно в

области головки, пальпация придатка может быть информативной лишь в первые сутки – двое от начала заболевания, далее невозможна из-за отека оболочек яичка. Может отмечаться содружественное увеличение яичка и болезненность при пальпации.

Реактивная водянка при локализации воспалительного процесса в головке придатка (как правило, ненапряженная) определяется уже через 12 часов от начала заболевания, при поражении хвоста придатка - в более поздние сроки (2–3-и сутки) [4].

Орхит. По проявлениям орхит очень похож на эпидидимит. Главные симптомы: постепенно усиливающаяся боль в яичке, фебрильная лихорадка, головная боль и недомогание. При осмотре обычно обнаруживается увеличенное яичко, болезненная и воспалённая мошонка. Кремастерный рефлекс сохранён. У большинства пациентов детского возраста симптомы паротита предшествуют орхиту [5, 89].

Аллергический отек мошонки. Заболевание характеризуется внезапным началом и двухсторонним поражением с развитием отека и гиперемии мошонки [4, 5, 19-22]. Характер поражения симметричный, но возможно преобладание на той или иной стороне. Выраженность гиперемии различная от умеренной до багровой с петехиальными кровоизлияниями. Болезненность, как правило, незначительная, связанная с напряжением покровов мошонки и гиперестезией или отсутствует. Выраженность отека в ряде случаев препятствует пальпации органов мошонки. В редких случаях отмечается распространение отека на промежность и паховую область. Общее состояние пациента, как правило, не страдает. В анализах крови у 40% отмечается эозинофилия, характерная для аллергической реакции, в некоторых случаях констатируются повышение иммуноглобулина А, однако это не является специфичным признаком. В некоторых случаях может быть умеренный лейкоцитоз. [4, 5, 19-22].

Баланопостит. Основными клиническими проявлениями баланопостита являются отек, гиперемия, болезненность головки полового члена и крайней плоти; серозно-гнойные выделения из-под крайней плоти; затруднение оттягивания крайней плоти; дизурия [53, 148].

1.6.4 Редкие острые заболевания полового члена

Приапизм. Основными проявлениями приапизма у детей является стойкая болезненная эрекция полового члена, не связанная с сексуальным возбуждением, отсутствие семяизвержения [16, 57-59]. При длительном течении (более 4 часов) возможно развитие осложнений: ишемия и некроз тканей полового члена, нарушение эректильной функции, острое почечное повреждение, тромбоз глубоких вен.

Парафимоз. Основными проявлениями являются боль в области полового члена, отек и гиперемия головки полового члена с воротником из отечной и гиперемированной крайней плоти вокруг венечной борозды, невозможность вправления головки обратно под крайнюю плоть. При парафимозе возможна острая задержка мочи [33]. При длительном парафимозе возникает нарушение дистального венозного и лимфатического оттоков и как следствие уменьшение притока артериальной крови к головке полового члена. Артериальный кровоток может быть нарушен в течение нескольких дней и недель, что может привести к выраженной ишемии и некрозу головки полового члена [40-41].

1.6.5 Травмы органов мошонки и полового члена

Основные симптомы закрытой **травмы органов мошонки** - болезненность, отек, нарастающая гематома (от нескольких часов до нескольких минут в зависимости от калибра и характера поврежденных сосудов). В ряде случаев, при выраженном гематоцеле, может определяться «зыбление» мошонки, как правило, исчезающее через 12-24 часа, что связано с организацией гематомы и формированием сгустков. В ряде случаев яичко пальпируется как поджатое к корню мошонки за счет гематомы. Оценка клинических симптомов при пальпации может быть резко затруднена как отеком и наличием выраженной гематомы, не позволяющей дифференцировать структуры мошонки, так и выраженным болевым синдромом [62, 64]. Клиническая симптоматика при повреждениях органов мошонки недостоверна и не может являться во всех случаях критерием тяжести повреждений; выраженный болевой синдром и отек мошонки приводят зачастую к гипердиагностике объема повреждений, в то же время тяжелая травма с деструкцией яичка может сопровождается весьма умеренным болевым синдромом [62-65].

Для внутрипаренхиматозной гематомы яичка характерна нарастающая боль при отсутствии значительного отека мошонки и гематоцеле. Интенсивность боли выше, чем при разрыве белочной оболочки, что обусловлено компрессией паренхимы [4]. Часто отмечается резкое ухудшение общего состояния. Выраженность болевого синдрома может быть очень вариабельна, вплоть до шока со снижением давления, тахикардией, нарушениями сознания.

При открытых повреждениях мошонки и полового члена важное значение приобретает характер раны. Следует обращать внимание на следующие моменты:

- Локализация. Рана может располагаться как на мошонке, так и затрагивать смежные области – корень полового члена, бедро, паховую область, промежность,

контралатеральную половину мошонки. Следует учитывать возможность сочетанных повреждений.

- Характер раны (колотая, резаная и т.д.) дает представление о травмирующем агенте и механизме получения травмы. Необходимо оценить края раневого дефекта – ушибленные с размозжением, осаднениями и т. д.
- Направление раневого канала позволяет предположить механизм нанесения травмы и оценить возможный объем повреждений по ходу приложения травмирующего агента. Наличие выходного отверстия (при колотой, огнестрельной ране) также позволяет предположить траекторию ранящего агента и возможный характер повреждений.
- Визуализируемые инородные тела, характер загрязнения раны позволяют оценить степень инфицированности раны.
- Активность кровотечения. При поверхностных ранах характер кровотечения, как правило, капиллярный и имеет тенденцию к спонтанному гемостазу, рана прикрыта сгустком. Повреждение яичка с массивными разрушениями его паренхимы при открытой ране чаще сопровождается венозным кровотечением, при пальпации мошонки может быть излитие из раны крови из полости мошонки, что иногда расценивают как усиление кровотечения. Артериальное кровотечение может отмечаться при повреждении яичковой артерии, однако такое повреждение имеет казуистический характер [4].

Клиническая картина при **травме полового члена** зависит от характера и тяжести повреждения [33-38, 127]. Основными симптомами являются:

- Боль в области травмы
- Кровотечение (наружное, внутреннее)
- Деформация полового члена
- Нарушение функции (нарушение мочеиспускания, эрекции)

При тяжелых повреждениях (ампутация, деглобация, обширные разрывы) возможно развитие шока, кровопотери, острой задержки мочеиспускания.

Ущемление полового члена волосяным жгутом — это состояние, возникающее у мальчиков младше пяти лет, когда длинные волосы, чаще всего материнские, случайно обвиваются вокруг полового члена, вызывая его ущемление. Ущемление обычно происходит у обрезанных детей, и наиболее распространенное место ущемления — венечная борозда. Ребенок может беспокоится, плакать за счет боли и дискомфорта в области полового члена. Отек, изменение цвета кожи, такие как местная гиперемия или цианоз, могут указывать на наличие стягивающего волосяного жгута и свидетельствовать

о нарушении кровообращения в области ущемления. При длительном ущемлении возможна потеря чувствительности головки полового члена. При несвоевременной диагностике и лечении могут развиться уретрокожные свищи, повреждение кавернозных тел, стриктура уретры, а в редких случаях — частичная или полная самоампутация полового члена [149-150].

Разрыв уздечки крайней плоти является одним из наиболее частых травматических повреждений у детей. Этот вид травмы чаще всего возникает при резком оттягивании крайней плоти или во время полового акта. Пациенты с разрывом уздечки полового члена обычно предъявляют жалобы на кровотечение, боль и отек в области уздечки [143].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика острых заболеваний и травмы органов мошонки и полового члена базируется на данных опроса (жалобы и анамнез), результатах физикального, лабораторного и инструментального обследования. Наиболее часто дифференциальный диагноз проводят между перекрутом яичка, перекрутом гидатиды, острым орхоэпидидимитом и травматическим разрывом яичка. Несмотря на высокую распространённость этих заболеваний в популяции, частота ошибочных диагнозов остается высокой. Ошибки совершаются как гипердиагностические, обусловленные страхом «пропустить» перекрут яичка с вытекающими из этого репродуктивными и социальными последствиями, так и гиподиагностические. Последние встречаются преимущественно у специалистов взрослой сети, редко сталкивающихся с данной патологией. Чаще всего больные с синдромом острой мошонки ведутся с диагнозом острый эпидидимит, положительная динамика в процессе лечения еще больше убеждает лечащего врача в его правоте. Среди врачей общей практики частота ошибочных диагнозов достигает 45%. В последнее время частота ошибок несколько снизилась, главным образом за счет повсеместного внедрения ультразвукового исследования [4, 5].

Критерии установления диагноза:

1. Анамнестические данные, указывающие на характер и время возникновения симптомов заболевания (см. раздел 1.6).
2. Данные физикального обследования (см. раздел 1.6).

3. Данные лабораторного обследования
4. Данные инструментального обследования.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на острые заболевания и травму органов мошонки и полового члена при обращении в приёмное отделение выполнить прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга с целью исключения или подтверждения диагноза и определения показаний к госпитализации и экстренному хирургическому лечению [1-9, 11-18, 66-73]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Срок нахождения пациента в приемном отделении не должен превышать 2 часов. При установленном диагнозе перекрута яичка в приемном отделении должна быть выполнена мануальная деторсия яичка при отсутствии противопоказаний. При ее неэффективности ребенок должен быть незамедлительно направлен в операционную для выполнения оперативного лечения в экстренном порядке. При эффективной мануальной деторсии ребенок может быть госпитализирован в хирургическое отделение и хирургическое лечение выполнено в срочном порядке.*

Рекомендуется всем пациентам, госпитализированным в стационар с подозрением на острые заболевания и травму органов мошонки и полового члена выполнить прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга повторный с целью исключения или постановки диагноза и определения показаний к хирургическому лечению [1-9, 11-18, 66-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Первый осмотр пациента в хирургическом отделении врачом-детским хирургом должен быть выполнен не позднее 2-х часов после госпитализации с записью в истории болезни. По результатам осмотра с учетом выполненного лабораторно-инструментального обследования диагноз должен быть установлен и определены показания к хирургическому лечению в срочном порядке, либо назначено консервативное лечение (при орхоэпидидимите, неосложненном перекруте гидатиды и т.д.).*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** у всех пациентов (и/или родителей пациентов) с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена выяснить жалобы и анамнез заболевания/травмы [1-15, 66-73, 92-93, 95,].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при опросе пациента необходимо установить характер начала и длительность заболевания, факт и механизм травмы, характер и локализацию боли, наличие тошноты и рвоты, снижение аппетита, повышения Т тела, наличие дизурических явлений, предшествующую физическую активность, схожие эпизоды болевого синдрома ранее, перенесенные оперативные вмешательства на половых органах. Продолжительность симптомов до обращения за медицинской помощью при перекруте яичка, как правило, меньше, чем при перекруте гидатиды и остром эпидидимите. В первые 12 часов за медицинской помощью при перекруте яичка обращаются 69% пациентов, при перекруте гидатиды яичка - 62%, при орхоэпидидимите - 31% [5]. У мальчиков препубертатного возраста чаще наблюдаются атипичные и поздние симптомы, что приводит к отсроченной диагностике и лечению, а также более частому выполнению орхифуникулэктомии по сравнению с лицами постпубертатного возраста [5]. При перекруте гидатиды провоцирующим фактором может служить предшествующая незначительная травма мошонки.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена провести общий осмотр (сознание, дыхание, кровообращение: термометрия общая, измерение частоты сердцебиения, измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты дыхания) для оценки тяжести состояния [1-15, 67, 85, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *общее состояние пациентов с острыми заболеваниями и изолированной травмой органов мошонки и полового члена обычно средней тяжести. При перекруте яичка ребенок страдает из-за выраженной боли. При тяжелых повреждениях органов мошонки и полового члена (ампутация, деглобация, обширные разрывы) возможны кровопотеря и развитие шока.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена провести осмотр наружных половых органов [1-15, 67, 85, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при осмотре наружных половых органов отмечают правильность их формирования, цвет кожных покровов, наличие отека и/или инфильтрации мягких тканей, повреждений кожных покровов, локализацию патологических изменений, наличие эрекции полового члена, а также наличие выделений из уретры и препуциального мешка.*

При инфекционной этиологии заболевания и вследствие развития асептического воспаления при нарушении кровообращения в яичке или гидатиде имеется отек и гиперемия заинтересованной половины мошонки. При аллергической этиологии синдрома острой мошонки изменения носят двухсторонний характер. При перекруте гидатиды почти у 20% пациентов увеличенная гидатида с признаками геморрагического некроза видна сквозь кожу (симптомом синей точки).

При перекруте яичка обращает на себя внимание увеличение и подтянутость заинтересованной половины мошонки.

При травме, как правило, имеются наружные повреждения в виде кровоподтеков, гематом либо раны. При наличии раны в области наружных половых органов при первичном осмотре следует избегать каких-либо манипуляций, оценивают характер, размеры и локализацию, наличие и интенсивность кровотечения. После осмотра на рану накладывают асептическую повязку и дальнейшие манипуляции выполняют в операционной под общей анестезией [4].

При парафимозе обращают внимание на цвет головки полового члена.

Визуальный осмотр наружных половых органом также необходимо проводить всем детям с острым абдоминальным синдромом, поскольку патология органов мошонки может быть причиной болей в животе.

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена проводить пальпацию наружных половых органов (пальпация при патологии мужских половых органов) для выявления симптомов заболевания [1-9, 11–15, 93, 121–73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пальпацию нужно проводить медленно, начиная с внешне нормальных участков мошонки, тёплыми руками. При пальпации необходимо определить положение яичек, наличие и выраженность болезненности, плотность и размеры яичек; наличие*

утолщения и болезненности семенного канатика, наличие кремастерного рефлекса на стороне поражения и контрлатерально. При пальпации полового члена следует определить подвижность и растяжимости крайней плоти, оценить чувствительность кожных покровов при приапизме, оценить возможность вправления головки под крайнюю плоть при парафимозе.

При перекруте гидатиды можно пропальпировать округлое болезненное образование на верхнем полюсе яичка. Головка придатка обычно увеличена, что может привести к ложной диагностике эпидидимита. После обнаружения точки максимальной болезненности в месте расположения перекрученной гидатиды можно пропальпировать само неизмененное яичко [5]. Кремастерный рефлекс сохранен.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена выполнить общий (клинический) анализ крови в диагностических целях [1-9, 11-15, 66-73, 88.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *повышение уровня лейкоцитов со сдвигом формулы влево является признаком воспалительного процесса как при инфекционной патологии, так и при развитии асептического воспаления. При синдроме острой мошонки и травме органов мошонки уровень лейкоцитов может быть незначительно повышен. При перекруте яичка в начале заболевания отмечается повышение количества лейкоцитов, предположительно связанное со стрессовой вегетативной реакцией на острую боль, вызванную ишемией яичка. Остальные показатели общего анализа крови, как правило, находятся в пределах возрастной нормы.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами органов мошонки и полового члена выполнить общий (клинический) анализ мочи в диагностических целях [4, 5, 84, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *результат анализа мочи может быть полезен при дифференциальной диагностике с эпидидимитом [89]. Однако при эпидидимите лишь у небольшой части больных результат бактериального посева мочи положительный [4, 5, 98]. Следует помнить, что отсутствие изменений в общем анализе мочи не позволяет исключить эпидидимит. Аналогично, изменения в анализе мочи не исключают перекрута яичка [5].*

У мальчиков в препубертате при остром эпидидимите в 25–27,6% случаев выявляются аномалии мочеполовой системы. Целесообразность полного урологического обследования всех детей с острым эпидидимитом по-прежнему оспаривается [5].

- **Рекомендуется** выполнить гистологическое исследование (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала яичка, семенного канатика и придатков) удаленного операционного материала при хирургическом лечении синдрома острой мошонки в диагностических целях [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на острые заболеваниями и травму органов мошонки и полового члена выполнить УЗИ органов мошонки в сочетании с УЗДГ (дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена) [1-15, 70–77, 80-83, 92-94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *УЗДГ является информативным методом при обследовании детей с острыми заболеваниеми мошонки с чувствительностью 63,6–100%, специфичностью 97–100%, положительной прогностической ценностью 100% и отрицательной прогностической ценностью 97,5% [70-76, 83, 94–106]. УЗИ в режиме доплера (УЗДГ) позволяет уменьшить частоту проведения хирургической ревизии мошонки, но результаты УЗИ субъективны, и у детей препубертатного возраста его проведение вызывает ряд сложностей [73, 77].*

При УЗИ органов мошонки оценивают состояние обоих яичек. При УЗИ необходимо оценить толщину и слоистость мошонки, положение яичек в мошонке и их форму (овальная или округлая); целостность контура, наличие и характер выпота (экссудат, кровь) в оболочках яичка; эхогенность паренхимы яичка и придатка, линейные размеры яичка и головки придатка; положение придатка относительно яичка; дополнительные образования: гидатиды, кальцификаты; семенной канатик в паховой и мошоночной части (линейный характер структур); кровоток в яичке и семенном канатике.

При перекруте яичко располагается у корня мошонки или горизонтально, имеет округлую форму, увеличено в объеме вместе с придатком, эхогенность снижена и неоднородна, кровоток снижен или отсутствует; на уровне наружного пахового кольца или верхней трети мошонки определяется симптом «водоворота» или «улитки» - спиралевидный ход семенного канатика; в оболочках яичка определяется выпот. На ранних стадиях

перекрута (неполнго или интермиттирующего) в яичке может определяться артериальный кровоток, что затрудняет диагностику. Сохранение артериального кровотока не исключает диагноза перекрута яичка. В многоцентровом исследовании, включавшем 208 мальчиков с перекрутом яичка, кровоснабжение яичек в 24% случаев было нормальным или усиленным [74]. Всегда необходимо проводить сравнение со здоровой стороной [5]. Положительный симптом «спицы колеса» (наличие спиралевидной деформации сосудов) имеет объединенную чувствительность и специфичность 0,73 (95% ДИ 0,65–0,79) и 0,99 (95% ДИ 0,92–0,99) соответственно, и его можно рассматривать в качестве убедительного признака перекрута яичка [5]. У новорожденных он имеет низкую диагностическую точность [77].

При интермиттирующем перекруте яичка при УЗИ мошонки выявляется постишемическая гиперперфузия придатка яичка в виде усиления кровотока и реактивное гидроцеле, которые часто трактуются как эпидидимит. При клинически однозначном диагнозе перекрута яичка ожидание УЗИ не должно затягивать время деторсии [77, 79].

Для выявления измененной гидатиды целесообразно проводить полипозиционное сканирование в области головки придатка (типичная для гидатиды локализация) [1]. Патологические изменения на ранних сроках перекрута гидатиды или при неосложненном течении на фоне головки придатка маскируются под эпидидимит. УЗИ позволяет дифференцировать осложненный и неосложненный вариант течения перекрута гидатиды. При отсутствии клинических признаков осложненного течения заболевания (отека и гиперемии мошонки) выявление эхосимптомов вторичного эпидидимита и/или гидроцеле, утолщения, слоистости мошонки является критерием инструментальной диагностики осложненного течения перекрута гидатиды.

Открытая травма мошонки не является противопоказанием к проведению УЗИ. Для исключения попадания геля в рану возможно погружение УЗ-датчика с гелем в стерильную перчатку.

- **Рекомендуется** всем пациентам с острыми заболеваниями и травмами мошонки и полового члена выполнить УЗИ (УЗИ органов мошонки/ полового члена) для контроля течения заболевания и исключения послеоперационных осложнений [1-15, 64–67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *УЗИ для контроля течения заболевания и исключения послеоперационных осложнений выполняют в период 3-5 сут. стационарного лечения.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам в сложных диагностических случаях при отсутствии признаков острой ишемии яичка по данным УЗДГ выполнить МРТ в диагностических целях [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *динамическая субтракционная МРТ органов мошонки с динамическим контрастированием, как и сцинтиграфия, имеют сопоставимые с УЗИ показатели чувствительности и специфичности [5, 81–82]. Эти исследования нужны в тех случаях, когда на основании физикального обследования и УЗИ с УЗДГ диагноз маловероятен, но по данным анамнеза нельзя исключить перекрут яичка. МРТ также может быть выполнена при травме мошонки и подозрении на злокачественное новообразование яичка.*

- **Рекомендуется** всем больным с травмой полового члена при подозрении на травму уретры выполнить цистоуретрографию *[4, 124, 128]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Перекрут яичка

3.1.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом перекрута яичка проведение мануальной деторсии (закрытого чрескожного ручного раскручивания) в ранние сроки заболевания (до 6 часов), кроме случаев атипичной локализации яичка (при крипторхизме) с целью устранения перекрута и восстановления кровотока яичка [5, 17, 99–107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *при возможности мануальная деторсия проводится под контролем УЗИ с УЗДГ с оценкой наличия признаков перекрута и кровотока яичка до и после мануальной деторсии. Мануальную деторсию выполняют при сроках заболевания до 6 часов во всех случаях, при отсутствии отека мошонки - в сроки до 24 часов (при высокой вероятности неполного перекрута).*

Мануальную деторсию проводят в направлении противоположном срединному шву мошонки, приподнимая яичко и толкая его наружу («открывая книгу») в несколько приемов. При усилении боли или сопротивлении вращению деторсия проводится в

обратном направлении. Такой прием выполняется повторно 2-4 раза до появления чувства облегчения, яичко опускается ниже, боль проходит практически сразу или в ближайшее время. При допплерографии появляется, затем усиливается кровоток в яичке, исчезает спиралевидная деформация семенного канатика, прослеживается линейный ход структур мошоночной части семенного канатика. Клиническими показателями эффективной мануальной деторсии служат:

- *купирование болевого синдрома*
- *возвращение яичка в правильное анатомическое положение*
- *безболевая тракция яичка книзу*
- *гиперперфузия по данным УЗДГ [17, 99-107]*

По рекомендациям ЕАУ устранение перекрута яичка проводят вручную без анестезии, и его следует пробовать во всех случаях, если возможно, поскольку оно позволяет улучшить показатели сохранения яичка [5, 101]. После успешного устранения перекрута показана двусторонняя орхипексия. Эту операцию выполняют не в плановом порядке, а сразу же после устранения перекрута, поскольку после мануальной деторсии может сохраняться остаточный перекрут. Так в опубликованном исследоовании у 17 из 53 пациентов выявлен остаточный перекрут во время ревизии, включая 11 больных, у которых после устранения перекрута вручную отсутствовала боль [102, 104]. Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка рекомендуют использовать внешнее охлаждение. Лекарственная терапия, направленная на уменьшение повреждения яичка, носит экспериментальный характер [108-111].

3.1.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом перекрута яичка после мануальной деторсии выполнить операцию - ревизию мошонки, репозицию яичка для полного устранения перекрута и восстановления кровообращения и фиксации яичка [4-9, 99–107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: д*иагноз перекрута яичка является показанием к хирургическому лечению. При неэффективной мануальной деторсии оперативное лечение необходимо выполнить незамедлительно. Невозможность выполнить УЗИ не должно отсрочивать операцию. При эффективной мануальной деторсии оперативное лечение должно быть выполнено в ближайшее время, необходимое для госпитализации ребенка в хирургическое отделение,*

и в соответствии с занятостью операционной. В случае интермитирующего перекрута яичка вне острого эпизода и перекрута яичка со спонтанной деторсией ребенок должен быть госпитализирован в стационар, оперативное лечение может быть выполнено в срочном или отсроченном порядке.

Целесообразно использовать продольный разрез кожи по средней линии (шву) мошонки по Веслингу для доступа к обоим яичкам с целью двухсторонней фиксации. При выраженых воспалительных изменениях, распространяющихся на всю мошонку разрез выполняют на стороне поражения. При выделении яичка на стороне поражения обращают внимание на отек оболочек яичка, наличие и характер выпота в серозной полости, макроскопические изменения яичка. Выполняют деторсию с оценкой степени перекрута (сколько оборотов – градусов), оценивают вид яичка до и после деторсии, связочный аппарат яичка. Критериями жизнеспособности яичка являются: пульсация сосудов семенного канатика, изменение цвета яичка после деторсии [4-9, 99-107].

Если нет некроза яичка рекомендуется его фиксация [1, 4, 65, 99–107]. Наиболее целесообразно фиксировать яичко в трех удаленных друг от друга точках с использованием атравматического нерассасывающегося шовного материала 5/0, с соблюдением анатомического расположения яичка. Рекомендуется по возможности швы накладывать внеоболочечно – вкол и выкол выполнять снаружи париетального листка собственной влагалищной оболочки яичка, в таком случае узел будет находиться вне серозной полости; подшивать яичко за участок белочной оболочки размерами 2–3 мм с глубиной погружения иглы в паренхиму яичка не более 2 мм, чтобы минимизировать повреждение. По данным ЕАУ [5] не достигнуто консенсуса о предпочтительном типе фиксации и шовном материале [117-118].

По рекомендациям ЕАУ целесообразно одномоментно фиксировать контрлатеральное яичко [5]. Большинство современных исследователей также рекомендуют проведение орхопексии на контралатеральной стороне во всех случаях одномоментно, исключением является выраженная гиперемии и отек всей мошонки [4, 5, 17, 99–100, 106, 118]. Интраоперационно проводят закрытый тест на гипермобильность яичка (мануально через кожу мошонки яичко можно закрутить на 1,5 оборота и более). Через ранее выполненный разрез кожи по шву мошонки в рану выводят контрлатеральное яичко, проводят открытый тест на гипермобильность (яичко без усилий можно закрутить на 1,5 оборота и более). Интраоперационно, как правило, выявляют аномалию фиксации яичка – «язык колокола». Фиксация производят по описанной выше методике.

Тщательный гемостаз на всех этапах операции обеспечивает гладкое течение

послеоперационного периода, при сомнениях показано дренирование для исключения послеоперационной гематомы мошонки.

Необходимо взвешивать пользу от хирургической ревизии и общее состояние ребенка при перинатальном перекруте яичка. Немедленная ревизия сразу после рождения не считается необходимой, так как такое яичко всегда некротизировано. Однако, существует 5%-ный риск асинхронного контралатерального перекрута в период между 8 часами и 6 неделями после первичного перекрута, который заставляет в ранний срок выполнять орхэктомию и фиксацию противоположного яичка. [5]. Выявление перекрута яичка в неонатальном периоде требует двухсторонней ревизии мошонки с орхопексией контрлатерального яичка [5, 17, 113-115]. В случае острого постнатального перекрута с отёчной и покрасневшей мошонкой, проявляющегося беспокойством новорожденного или обнаруженного при смене пелёнок, показана экстренное хирургическое лечение[4, 5] .

- **Рекомендуется** при диагностике некроза яичка при его перекруте выполнить орхэктомию [1-9, 12–15, 17–18, 93–95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *при констатации некроза яичка показана орхофуникулэктомия, которая проводится с максимально возможным выделением элементов семенного канатика до уровня наружного пахового кольца.*

- **Рекомендуется** при удалении некротизированного яичка выполнить гистологическое исследование операционного материала (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала яичка, семенного канатика и придатков) с диагностической целью [5, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *изредка с перекрутом бывает ассоциирована опухоль яичка, и потому гистологическое исследование удалённого яичка всегда является обязательны* [5, 7].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на перекрут неопустившегося яичка выполнить ревизию пахового канала с диагностической целью и для устранения перекрута и восстановления кровотока яичка [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *при сохранении яичка необходимо выполнить его низведение в мошонку и орхопексию одномоментно (операция низведение яичка)*.

3.2 Перекрут гидатиды

3.2.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется пациентам с** подтвержденным диагнозом перекрута гидатиды с неосложненным течением назначить НПВС (ибупрофен**, парацетамол**) с противовоспалительной целью [1, 4, 5, 14, 18, 55, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *для консервативного лечения используют НПВС (ибупрофен**, парацетамол**) в противовоспалительных целях в возрастной дозировке в течение 3–5 дней. Эффективно назначение дозы, половинной от суточной в 2–3 приема, для снижения риска побочных эффектов (собственные наблюдения). На фоне терапии необходимо проводить клинический и ультразвуковой контроль. При положительной динамике консервативное лечение продолжают до 5-7 дней [1, 4]. При сохранении или нарастании клинических и появлении ультразвуковых симптомов воспаления (2–3 сут.) показано отсроченное хирургическое лечение - удаление гидатиды [1, 4, 119].*

3.2.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом перекрута гидатиды с осложненным течением заболевания выполнить хирургическое лечение – удаление гидатиды с целью профилактики осложнений [1, 4, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *хирургическое лечение проводят в срочном порядке после дообследования (УЗИ органов мошонки) [1, 4, 119]. Также целесообразно хирургическое лечение в ранние сроки заболевания при неосложненном течении в случае выявления по данным УЗИ гидатиды больших размеров (6 мм и более), когда высока вероятность длительного сохранения симптомов или развития вторичного воспаления на фоне терапии. Операцию выполняют под общим обезболиванием поперечным разрезом кожи мошонки на стороне поражения на границе верхней и средней трети длиной 1,5-2 см. Оценивают состояние оболочек яичка, характер и количество выпота при вскрытии серозной полости. При фиксации яичка руками ассистента и выполнении разреза над проекцией гидатиды возможно полное выведение в рану гидатиды, гидатидэктомия электрокоагуляцией ножки. Учитывая информативность УЗИ, ревизия яичка с выведением в рану через больший разрез является травматичной и нецелесообразной, сопряжённой с травмированием при вправлении яичка. Удаление сопутствующей неизмененной гидатиды придатка при необходимости возможно путем смещения яичка, однако не является абсолютно показанным.*

3.3 Острые заболевания органов мошонки и полового члена

3.3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом **эпидидимита, эпидидимоорхита, баланопостита** назначить консервативное лечение с противовоспалительной целью [1-10, 53, 55, 89–90, 120-121, 120, 136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *как правило, для консервативного лечения назначают антибактериальные препараты системного действия (препараты первой линии: пенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (АТХ: Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз -(J01CR)) или цефалосфорины второго поколения (J01CD) в комбинации с метронидазолом (J01XD01)) [1-10]. По рекомендациям ЕАУ лечение антибиотиками в большинстве случаев не показано, если в общем анализе и посеве мочи не определяются бактерии [5, 120–121]. Показано назначение НПВС с обезболивающей и противовоспалительной целью (Ибупрофен**, Парацетамол**), минимизация физической активности (полупостельный режим) [1-10, 120–121]. Эпидидимит обычно купируется самостоятельно и излечивается без остаточных явлений.*

При баланопостите рекомендуется санация препуциального мешка – местное применение антисептических средств. При неэффективности местного лечения или нарушении общего состояния назначают системную антибактериальную терапию.

- **Рекомендуется** всем пациентам с приапизмом назначить консервативное лечение *[58]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Обезболивание, обильное питье, теплые ванны, физическая активность, очистительная клизма. При высокоскоростном приапизме местно назначают холод [58]. При вторичном приапизме, в первую очередь, необходимо лечение основного заболевания.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с парафимозом выполнить консервативное вправление головки полового члена для восстановления кровообращения и предотвращения некроза [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Вправление головки полового члена выполняют под местной анестезией (аппликационная, инфильтрационная, регионарная) либо общей анестезией у детей младшего возраста. Вправление парафимоза осуществляют бимануально. Сначала*

производят обильное смазывания головки и крайней плоти раствором глицерина или вазелиновым маслом. Затем ладонью и пальцами доминантной руки производят постепенное сдавление с усилием головки полового члена с целью уменьшения венозного стаза в течение 30 сек. После чего, на головку полового члена надавливают большими пальцами обеих рук, другими пальцами оттягивают кольцо крайней плоти вперед, вворачивают обратно крайнюю плоть [39].

3.3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется пациентам** при рецидивирующем, хроническом **баланопостите** на фоне фимоза выполнить циркумцизио (обрезание крайней плоти) с целью купирования воспаления *[33]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Пластические операции на крайней плоти целесообразно выполнить при ксеротическом облитерирующем баланите.*

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом абсцесса яичка, придатка, мошонки выполнить хирургическое лечение – дренирование абсцесса мужских половых органов с целью санации гнойного очага [4, 5, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Бактериальный эпидидимит может осложняться абсцессом или некрозом яичек, которые требуют хирургической ревизии [4, 5, 96]. При клинико-эхографической картине абсцедирования выполняют санацию и дренирование абсцесса на фоне антибактериальной терапии [4, 96].*

- **Рекомендуется** пациентам при неэффективности консервативного лечения **приапизма** выполнить хирургическое лечение [56-58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *в экстренном порядке выполняют пункцию кавернозных тел через головку полового члена с аспирацией крови. Объем крови, удаляемый при аспирации, должен быть ограничен 7,5 мл/ кг (10% от объема крови у детей старше 1 года) из-за риска спровоцировать гиповолемию или шок [58]. В кавернозные тела вводят вазоконстрикторы (этилефрин, фенилэфрин, адреналин, метараминол) [58]. В плановом порядке выполняют эмболизацию и шунтирующие операции.*

- **Рекомендуется** пациентам с парафимозом при неэффективности консервативного вправления головки полового члена выполнить хирургическое лечение – пластику крайней плоти [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *В экстренном порядке выполняют продольный разрез длиной 1-2 см суженной части крайней плоти по дорсальной поверхности на 12 часах с последующим ее ушиванием в поперечном направлении. Циркумцизия показана в отсроченном или в плановом порядке.*

3.4 Травмы органов мошонки и полового члена

3.4.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется всем пациентам с** закрытыми травматическими повреждениями органов мошонки и полового члена без нарушения целостности яичка и придатка проводить консервативное лечение [1, 4, 5, 33, 38, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *хирургическое лечение гематом мошонки без повреждения яичка и/или придатка нецелесообразно, т.к. посттравматические гематомы мошонки имбибируют оболочки яичка, дренирование их невозможно ввиду отсутствия полости гематомы, дополнительная травматизация ухудшает течение процесса [1, 4, 5]. Консервативное лечение рекомендуется при тупой травме полового члена у детей, когда, как правило, не происходит повреждения белочной оболочки. Обычно наблюдается подкожная гематома после травмы без разрыва белочной оболочки и повреждения кавернозных тел [5]. В таких случаях рекомендуется использование нестероидных противовоспалительных препаратов и местное лечение.*

- **Рекомендуется** пациентам с вывихом яичка выполнить мануальную репозицию яичка для устранения дислокации и нарушения кровоснабжения яичка [5, 49–51, 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *после эффективной мануальной репозиции выполняют орхипексию в отсроченном порядке.*

- **Рекомендуется** пациентам с разрывом уздечки крайней плоти консервативное лечение [131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *консервативное лечение включает остановку кровотечения с помощью*

местного давления на область разрыва.

3.4.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на разрыв яичка/придатка выполнить хирургическое лечение – ушивание разрыва для восстановления анатомической целостности органа [1, 4, 5, 122–125].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

  Комментарии: *выполняют разрез на стороне поражения достаточный для выведения яичка в рану для полноценной ревизии. Производят экономное иссечение нежизнеспособной пролабированной в разрыв белочной оболочки паренхимы и ушивание белочной оболочки рассасывающейся нитью 4/0 на атравматичной игле непрерывным швом, дренирование серозной полости.*

- **Рекомендуется** пациентам с вывихом яичка выполнить орхипексию [5, 125].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

  Комментарии: *если не удается выполнить первичную мануальную репозицию, показана экстренная орхопексия. При эффективной мануальной репозиция яичка орхопексию выполняют в отсроченноом порядке.*

- **Рекомендуется** пациентам с ранами мошонки и полового члена выполнить хирургическую обработку раны [4, 5, 124-125].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

  Коммментарии: *при тяжелых проникающих ранениях показаны хирургическая ревизия и удаление разможенных и некротических тканей (ЕАУ). Принципы лечения включают удаление девитализированных тканей, максимальное сохранение оставшихся участков, гемостаз, отведение мочи по показаниям и удаление инородных тел [125]. После тщательного промывания раны необходимо ушить дефект белочной оболочки. При значительном дефекте можно выполнить одномоментную или отсроченную пластику заплатой (аутологичной подкожной веной бедра или ксенографтом). В послеоперационном периоде назначают обезболивание, антибактериальную терапию.*

- **Рекомендуется** пациентам с проникающими ранениями мошонки выполнить хирургическую ревизию органов мошонки [124-125].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *при полном отрыве семенного канатика рекомендуется выполнить сопоставление без вазовазостомии, если это технически возможно [123]. После реабилитации можно провести вторичную микрохирургическую вазовазостомию, хотя в литературе описано всего несколько случаев [123]. При обширном поражении белочной оболочки проводится мобилизация свободного лоскута влагалищной оболочки яичка. При нестабильном состоянии пациента или невозможности реконструкции показана орхэктомия. После проникающих ранений мошонки рекомендуется профилактически назначать антибиотики, хотя в литературе нет данных по их эффективности. При обширном поражении кожи мошонки проводится ушивание. Благодаря эластичности кожи в большинстве случаев возможно первичное ушивание, даже при минимальной фиксации поврежденной кожи к мошонке [124]. Для хорошего заживления важнейшее значение имеет уход за раной и широкое иссечение поврежденных тканей. При значительной потере ткани половых органов, например при срабатывании самодельных взрывных устройств, как правило, требуются сложные и этапные реконструктивные вмешательства [124]. За последние несколько десятилетий показатели сохранения яичка при боевых травмах стали выше, благодаря улучшению качества оказания помощи (до 67,6%) [125].*

- **Рекомендуется** пациентам с переломом полового члена выполнить хирургическое лечение [129-130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: **д***ля ушивания белочной оболочки используется продольный разрез, расположенный в зоне перелома или вентральный продольный разрез [130].*

- **Рекомендуется** пациентам с разрывами уздечки крайней плоти при неэффективности консервативного лечения выполнить хирургический гемостаз [131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *при продолжающемся кровотечении может потребоваться наложение рассасывающихся швов. При рецидивирующих разрывах рекомендуется френулотомия либо френулопластика в плановом порядке.*

- **Рекомендуется** пациентам с частичной и полной ампутацией полового члена выполнить хирургическое лечение [5, 133–135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *раннее лечение включает интенсивную терапию и подготовку к хирургической реимплантации полового члена, если он сохранен [5]. Всем пациентам целесообразно проводить реимплантацию в течение первых 24 часов [133]. Ампутированный половой член следует промыть в стерильном физиологическом растворе, покрыть марлей, смоченной в физиологическом растворе, положить в стерильный пакет и опустить в ледяную воду. Вокруг культи полового члена необходимо положить давящую повязку или турникет для предотвращения большой кровопотери [5]. Для отведения мочи следует установить эпицистостому. При использовании операционного микроскопа можно вначале сопоставить и сшить кавернозные тела и уретру, а затем выполнить анастомоз между дорсальными артериями полового члена, дорсальной веной и дорсальным нервом [134]. Реимплантацию полового члена рекомендуется выполнять при любых возможных случаях [135].*

3.5 Послеоперационное ведение

- **Рекомендуется** пациентам при хирургическом лечении острых заболеваний и травмы органов мошонки и полового члена выполнить периоперационную антибактериальную профилактику антибактериальными препаратами системного действия (препараты первой линии: пенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (АТХ: Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз- (J01CR)) с целью профилактики послеоперационных осложнений [1-10, 122, 124, 135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам после хирургического лечения острых заболеваний и травм органов мошонки и полового члена назначить НПВС в качестве обезболивающих и противовоспалительных средств [5, 10, 122, 124, 135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Комментарии:** *при хирургическом лечении перекрута яичка в послеоперационном периоде назначают НПВС в возрастной дозировке (ибупрофен**, парацетамол**) [5, 10, 99-100, 106].*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** всем пациентам после хирургического лечения острых заболеваний и травм органов мошонки и полового члена прием (консультация) врача лечебной физкультуры и прием (консультация) врача-физиотерапевта для определения программы медицинской реабилитации [4, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в послеоперационном периоде показано проведение физиотерапии для улучшения кровообращения, уменьшения отека и воспаления, ускорения регенерации тканей. Выбор физиолечения зависит от вида и объема хирургического вмешательства и от течения послеоперационного периода. Для улучшения репаративных процессов и профилактики послеоперационных инфекционных осложнений применяют ДМВ-терапию, магнитотерапию, лазеротерапию. Лечебную физкультуру назначают для восстановления двигательной активности пациента. Медицинская реабилитация также включает психологическую реабилитацию для коррекции психоэмоциональных нарушений. Санаторно-курортное лечение показано в период реабилитации после хирургического лечения для закрепления достигнутого результата. Оно включает применение природных лечебных факторов (климатотерапия, бальнеотерапия, грязелечение) в сочетании с физиотерапевтическими методами.*

- **Рекомендуется** всем пациентам в возрасте старше 15 лет выполнить протезирование яичка после его утраты [4, 137, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Протезирование яичка является обязательным компонентом реабилитации пациента. Выполнение его наиболее оправдано через 6-9 месяцев после утраты яичка в возрасте старше 15 лет по достижении зрелой формулы Tanner. Предпочтение следует отдавать современным синтетическим тестикулярным имплантам. Вмешательство выполнять паховым доступом с удалением сохранившихся тканей семенного канатика и ушиванием входа в мошонку над имплантом.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Профилактика травматических повреждений органов мошонки и полового члена у детей включает санитарно-просветительную работу среди родителей и детей о правилах безопасного поведения, направленную на предотвращение травм [4]. Профилактика воспалительных заболеваний полового члена (баланопостит) и парафимоза заключается в соблюдении правил личной гигиены, санации очагов хронической инфекции, устранении контакта с раздражителями и своевременном лечении фимоза [136]. Основной мерой профилактики вторичного приапизма является лечение основного заболевания.

5.2 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** всех пациентов после консервативного и хирургического лечения острых заболеваний и травм органов мошонки и полового члена освобождать от повышенных физических нагрузок на срок от 1 до 3-х месяцев в зависимости от течения заболевания, объема хирургического вмешательства и течения послеоперационного периода [2-10, 138, 140].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам после хирургического лечения перекрута яичка диспансерный прием врача-детского уролога-андролога повторно в течение 1 года [4, 138, 140].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *при сохранении яичка рекомендуется осмотр детским урологом, УЗИ мошонки и УЗДГ сосудов яичка через 1, 3, 6, 12 месяцев, после орхэктомии - осмотр детским урологом через 1 месяц и 1 год [138-140].*

  Рекомендуется пациентам после перекрута единственного яичка и при патологии контралатерального яичка консультация врачом- детским эндокринологом по достижению 14 лет для оценки гормонального профиля [4, 138].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам после консервативного или оперативное лечения парафимоза диспансерное наблюдение врачом - детским урологом – андрологом в течение 1 года [139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам, перенесшим травму полового члена, диспансерное наблюдение врачом - детским урологом - андрологом до достижения совершеннолетия [133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Комментарии:** *все дети, перенесшие травмы полового члена, подлежат диспансерному наблюдению до достижения ими совершеннолетия. Регулярные осмотры детским урологом-андрологом и УЗИ полового члена (1 раз в 3–6 месяцев в течение первого года, затем 1 раз в год).*

- **Рекомендуется** пациентам, перенесшим приапизм, диспансерное наблюдение врачом - детским урологом-андрологом [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

При подозрении на острые заболевания и травму органов мошонки и полового члена показана госпитализация в экстренном порядке в детский хирургический стационар [2].

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Общее состояние ребенка – удовлетворительное.
- Отсутствие жалоб
- Отсутствие изменений при лабораторном обследовании
- Отсутствие осложнений по данным УЗИ (ультразвуковое исследование органов мошонки; ультразвуковое исследование полового члена)

Рекомендуемые сроки госпитализации: 3–10 суток

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Не предусмотрено.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен сбор жалоб и анамнеза заболевания	Да/Нет
2	Выполнено физикальное обследование (осмотр и пальпация наружных половых органов) при патологии мужских половых органов при поступлении	Да/Нет
3	Выполнено лабораторное обследование при поступлении: (общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи) не позже 2 часов после госпитализации	Да/Нет
4	Выполнено УЗИ органов мошонки / полового члена при подозрении на острые заболевания/травмы с диагностической целью	Да/Нет
5.	Выполнена мануальная деторсия при перекруте яичка при сроке заболевания до 6 часов	Да/Нет
6	Выполнено хирургическое лечение при перекруте яичка	Да/Нет
7	Выполнена орхэктомия при некрозе перекрученного яичка	Да/Нет
8	Назначено консервативное лечение (НПВС) при неосложненном перекруте гидатиды	Да/Нет
9	Выполнено хирургическое лечение при осложненном течении перекрута гидатиды	Да/Нет
10	Выполнено хирургическое лечения при ранах органов мошонки и полового члена	Да/Нет
11	Выполнено хирургическое лечение при разрыве яичка/ придатка яичка	Да/Нет
12	Выполнено хирургическое лечение при переломе полового члена	Да/Нет
13	Выполнено хирургическое лечение при абсцедировании воспалительных заболеваний органов мошонки	Да/Нет
14	Выполнено вправление головки полового члена при парафимозе	Да/Нет
15	Выполнено хирургическое лечение парафимоза при неэффективности консервативного лечения	Да/Нет
16	Выполнено хирургическое лечение при неэффективности консервативного при приапизме	Да/Нет
17	Выполнено УЗИ органов мошонки/ полового члена для контроля течения заболевания и исключения послеоперационных осложнений	Да/Нет
18	При удалении некротизированного яичка выполнено гистологическое исследование операционного материала (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала яичка, семенного канатика и придатков) с диагностической целью	Да/Нет

Список литературы

1. Григорьева М.В. *Острые заболевания яичка у детей (хирургическая тактика, специальные методы исследования)*:14.00.35:14.00.19. Москва, 2003. 121 с.
2. *Детская хирургия: национальное руководство*. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1280 с.
3. Cavusoglu Y.H., Karaman A., Karaman I., Erdogan D., Aslan M.K., Varlikli O., Cakmak O. Acute scrotum - etiology and management. *Indian J Pediatr*. 2005;72(3):201-3.
4. Шорманов И.С., Щедров Д.Н., Григорьева М.В., Морозов Е.В., Гарова Д.Ю., Комарова С.Ю., Гасанова Э.Н. *Неотложные заболевания мошонки в детском возрасте*. Москва: Перо, 2024. 589 с.
5. *Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов*. ЕАУ, 2024. 2241 с.
6. Сизонов В.В., Коган М.И. *Острые заболевания и состояния органов мошонки у детей и подростков*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 104 с.
7. Юдин Я.Б., Окулов А.Б., Зуев Ю.А., Саховский А.Ф. *Острые заболевания органов мошонки у детей*. Москва: Медицина, 1987. 144 с.
8. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Аврасин А.Л., и др. Диагностика и лечение детей при синдроме острой мошонки. *Детская хирургия*. 2010;1:34-9.
9. Kadish H.A., Bolte R.G. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics*. 1998;102(1 Pt 1):73-6.
10. Klin B., Zlotkevich L., Horne T., Efrati Y., Serour F., Lotan G. Epididymitis in childhood: a clinical retrospective study over 5 years. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(11):833-5.
11. Mäkelä E., Lahdes-Vasama T., Rajakorpi H., Wikström S. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. *Scand J Surg*. 2007;96(1):62-6.
12. Пулатов А.Т. О перекруте яичка у детей. *Детская хирургия*. 2001;1:20-5.
13. MacDonald C., Kronfli R., Carachi R., O'Toole S. A systematic review and meta-analysis revealing realistic outcomes following paediatric torsion of testes. *J Pediatr Urol*. 2018;14(6):503-9.
14. Holcomb G.W., Murphy J.P. *Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery*. 7-th edition. Elsevier Science, 2020. 1317 p.
15. McAndrew H.F., Pemberton R., Kikiros C.S., Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int*. 2002;18(5-6):435-7.
16. Лебедев Д.А., Осипов И.Б., Жуков О.Б. и др. Диагностика и рентген-эндоваскулярные методы лечения артериального приапизма у детей. *Андрология и генитальная хирургия*. 2024;25(1):113-22.

17. Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Спорные вопросы хирургической тактики при завороте яичка в детском возрасте (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;3:114-9.
18. Tanaka K., Ogasawara Y., Nikai K. et al. Acute scrotum and testicular torsion in children: a retrospective study in a single institution. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):55-60.
19. Шорманов И.С., Щедров Д.Н. *Редко встречающиеся острые заболевания органов мошонки у детей: Учебное пособие*. Ярославль: «Аппарель-полиграфия», 2019. 40 с.
20. Klin B., Lotan G., Efrati Y., Zlotkevich L., Strauss S. Acute idiopathic scrotal edema in children - revisited. *J Pediatr Surg*. 2002;37(8):1200-2.
21. Krause W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic eccrine hidradenitis? *Dermatology*. 2004;208(1):86.
22. van Langen A.M., Gal S., Hulsmann A.R., De Nef J.J. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. *Eur J Pediatr*. 2001;160(7):455-6.
23. Григорьева М.В., Супряга В.Г. Особенности диагностики кожного дирофиляриоза. Проблема инфекции в клинической медицине: *VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням*, г. Санкт-Петербург, 05-06 декабря 2002 г. Санкт-Петербург: Российская Военно-медицинская академия, 2002. С. 342-3.
24. Письмо от 19 сентября 2016 года N 01/12590-16-27 *О ситуации по дирофиляриозу в Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека*: Опубликовано 20.09.2016.
25. Громов А.И., Прохоров А.В. Молниеносная гангрена мошонки (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2016;1 (134):63-71.
26. Новошинов Г.В., Шереметьева А.А., Старченкова Л.П. Гангрена Фурнье у ребенка 1 месяца. *Детская хирургия*. 2016;1:51-3.
27. Прийма О.Б. Распространенная форма гангрены Фурнье. *Урология и нефрология*. 1999;3:45-6.
28. Прохоров А.В. Молниеносная гангрена мошонки – гангрена Фурнье. Лучевая диагностика (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;3:106-13.
29. Zhao L.C., Lautz T.B., Meeks J.J., Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. *J Urol*. 2011;186(5):2009-13.
30. Haas R.J., Schmidt P., Göbel U., Harms D. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. *Klin Padiatr*. 1999;211(4):300-4.

31. Johnston J.H. Localised infarction of the testis. *Br. J. Urol*. 1960;32:97-9.
32. Barua S.K., Bagchi P., Sharma D., Rajeev T.P., Dhekial P.P. Segmental Testicular Infarction: A Clinical Dilemma. *J Genit Syst Disor*. 2015;4(2).
33. Аль-Шукри С.Х., Боовец С.Ю., Голощапов Е.Т., Горбачев А.Г., Белоусов В.Я. Борискин А.Г., Рыбалов М.А. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при травме мужских половых органов, фимозе и парафимозе. *Урологические ведомости*. 2013;4:22-8.
34. Djordjevic M.L., Bumbasirevic M.Z., Krstic Z. et al. Severe penile injuries in children and adolescents: reconstruction modalities and outcomes. *Urology*. 2014;83(2):465-70.
35. Chang A.J., Brandes S.B. Advances in diagnosis and management of genital injuries. *Urol Clin North Am*. 2013 Aug;40(3):427-38.
36. AbouZeid A.A., Soliman M.H. Surgical Management of Hair-coil Penile Injury: Anatomical Insights and Grading System. *Urology*. 2016 Dec;98:154-7.
37. Leslie S.W., Sajjad H., Taylor R.S. *Penile Zipper and Ring Injuries*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441886/
38. Lee S.H., Bak CW, Choi MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*. 2008;101:211–5.
39. Шикунова Я.В. Комбинация освоения коммуникативных навыков и мануальных процедур на примере симуляционного модуля «Парафимоз». *Виртуальные технологии в медицине*. 2024;1(1):36-40.
40. Hollowood A.D., Sibley G.N. Non-painful paraphimosis causing partial amputation. *Br J Urol*. 1997;80:958.
41. Palmisano F., Gadda F., Spinelli M.G., Montanari E. Glans penis necrosis following paraphimosis: A rare case with brief literature review. *Urol Case Rep*. 2017 Nov 13;16:57-8.
42. Wein A.J., editor. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. W.B.Saunders, 2007. Vol. 11. P. 333-57.
43. Chiles D.W., Foster R.S., Jr. Torsion of the appendix testis in the newborn: initial report of this disorder in a neonate. *The American Journal of Diseases of Children*. 1969;118(4):652–4.
44. Colt G.H. Torsion of the hydatid of Morgagni. *British Journal of Surgery*. 1922;9:464–5.
45. Bukowski T.P., Lewis A.G., Reebes D., Wacksman J., Sheldon C.A. Epididyrnitis in older boys: dysfunctional voiding as an etiology (Review). *J. Urol*. 1995;154:762-5.
46. Крапивина И.П., Турабов И.А., Малышев М.Г., Марков Н.В. Анализ лечения детей с острыми заболеваниями яичка. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;IV(3):584-6.

47. Sang H.L., Dong G.L., Seung K.C., Taesoo C., Koo H.Y. Trends in Testicular Injury in Korea 1986-2015. *J. Korean Med Sci*. 2017;32(10):1669-73.
48. Monga M., Hellistrom W.J. Testicular trauma. *Abolesc Med*. 1996;7(1):141-8.
49. Lee J.Y. et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. *Urology.* 1992;40:506.
50. Nagarajan V.P. et al. Traumatic dislocation of testis. *Urology.* 1983;22:521.
51. Pollen J.J. et al. Traumatic dislocation of the testes. *J Trauma.* 1982;22:247.
52. Herzog L.W., Alvarez S.R. The frequency of foreskin problems in uncircumcised children. *Am J Dis Child.* 1986;140(3):254-6.
53. Cappele O., Liard A., Barret E., Bachy B., Mitrofanoff P. Epididymitis in children: is further investigation necessary after the first episode? *Eur Urol*. 2000;38:627–30.
54. Федорченко П.М., Жила В.В., Черненко П.С., Волков Г.П. Закрытые повреждения яичка при тупой травме мошонки. *Клиническая хирургия*. 1985;12:26-8.
55. Шилла В.-Б., Кохмайра Ф., Харгрива Т., ред. Клиническая андрология. Пер. с английского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 800 с.
56. Karagözlü Akgül A., Uçar M., Özçakır E. et al. Rare emergency in children: Priapism and stepwise treatment approach. Ulus Travma *Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(4):464-70.
57. Donaldson J.F., Rees R.W., Steinbrecher H.A. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):11-24.
58. Jesus L.E., Dekermacher S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):194-200.
59. Аникиев А.А., Володько Е.А., Мираков К.К. и др. Интермиттирующий перекрут яичка у мальчика 13 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(3):13-7.
60. Taghavi K., Dumble C., Hutson J.M., Mushtaq I., Mirjalili S.A. The bell-clapper deformity of the testis: The definitive pathological anatomy. *J Pediatr Surg*. 2021;56(8):1405-10.
61. Altarac S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur. Urol*. 1994;25:119-23.
62. Frauscher F., Klauser A., Stenzl A., Helweg G., Amort B., zur Nedden D. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology*. 2001;219:427–3.
63. Starmer B.Z. et al. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. *BJU Int.* 2018. 121:466. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164757.
64. Rosenberg H., Long B., Keays M. Just the facts: assessment and management of testicular torsion in the emergency department. *CJEM.* 2021;23(6):740–3.
65. Lacy A., Smith A., Koyfman A., Long, B. High risk and low prevalence diseases: Testicular torsion. *The American journal of emergency medicine.* 2023;66:98–104.
66. Sauvat F. et al. [Age for testicular torsion?]. *Arch Pediatr* 2002;9:1226.

67. Goetz J. et al. A comparison of clinical outcomes of acute testicular torsion between prepubertal and postpubertal males. *J Pediatr Urol*. 2019;15:610.
68. Bitkin A., Aydın M., Özgür B.C. et al. Can haematologic parameters be used for differential diagnosis of testicular torsion and epididymitis? *Andrologia*. 2018;50(1):e12819.
69. Trojian T.H., Lishnak T.S., Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;79(7):583-7.
70. Bandarkar A.N., Blask A.R. Testicular torsion with preserved flow: key sonographic features and value-added approach to diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2018;48(5):735-44.
71. Baker L.A. et al. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics.* 2000;105:604. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699116
72. Gunther P. et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol* 2006;16:2527.
73. Kalfa N. et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol.* 2007;177:297.
74. Karmazyn B. et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol.* 2005;35:302.
75. Lam W.W. et al. Colour Doppler ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality? *Pediatr Radiol.* 2005;35:597.
76. Schalamon J. et al. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1377.
77. McDowall J. et al. The ultrasonographic “whirlpool sign” in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol*. 2018;25:281.
78. Barbosa J.A. et al. Development and initial validation of a scoring system to diagnose testicular torsion in children. *J Urol*. 2013;189(5):1859-64.
79. Choudhury P., Saroya K.K., Anand S. et al. Unjumbling the TWIST score for testicular torsion: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):137.
80. Indiran, V. Testicular Torsion and Necrosis on Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Indian J Surg* 85, 195–196 (2023). https://doi.org/10.1007/s12262-022-03356-w
81. Nussbaum Blask A.R. et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care.* 2002;18:67.

82. Paltiel H.J. et al. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. *Radiology*. 1998;207:223.
83. Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. *Ультразвуковая диагностика в детской андрологии и гинекологии*. Москва: Гэотар-Медиа, 2008. 152 с.
84. Haecker F.M., Haury-Hohl A., Schweints D. von. Acute Epididymitis in Children A 4-Year Retrospective Studu. *European J. of Pediatric Surgery*. 2005;3:180-6.
85. Kim J.S., Shin Y.S., Park J.K. Clinical featurea of acute scrotum in children and adolescence: Based on 17 years experiences in primary care clinic. *American J. of Emergent Medicine*. 2018;36(7):1302-3.
86. Sakellaris G.S., Charissis G.C. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2008;167(7):765-9.
87. Varga J., Zivkovic D., Grebeldinger S., Somer D. Acute scrotal pain in children - ten years' experience. *Urol Int*. 2007;78(1):73-7.
88. Haakonsen D., Hagen R.H. Epididymidis in infants – a possibility. *Ticlsskr. Nor. Laegeforen*. 1998;118(23):3616-7.
89. Somekh E., Gorenstein A., Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol*. 2004;171(1):391-4.
90. Umeyama T., Kawanura T., Hasegawa A., Ogawa O. Ectopic ureter presenting with epididymitis in childhood: Report of 5 cases. *J. Uro*l. 1985;134:131-3.
91. Saito Seiichi. Torsion of the Testicular Appendages in Adult Acute Scrotum. *Int. J. of Clinical Urology*. 2019;3(2):40-5.
92. D'Andrea A., Coppolino F., Cesarano E. et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S8.
93. Davis J.E. et al. Scrotal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:469.
94. Wright S., Hoffmann B. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. *Eur J Emerg Med*. 2015;22(1):2-9.
95. Эргашев И.Ш., Хакимов Т.П. Диагностика и тактика лечения при синдроме отечной мошонки у детей. *Детская хирургия*. 2010;3:23-6.
96. Melekos M.D., Asbach H.W. Epididymitis: Aspects concerning etiology and treatment. *J. Urol*. 1987;137(2):83-6.
97. Rabinowitz R. Re: The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children. *J Urol*. 1985;133(3):488.

98. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Великанов А.В., Чукреев А.В. Дифференциальная диагностика орхоэпидидимита у мальчиков и подростков: поиск решения проблемы. *Детская хирургия*. 2019;23(1S2):34.
99. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Чукреев В.И. Особенности консервативной и оперативной тактики при перекруте яичка. *Детская хирургия*. 2016;20(4):185-8.
100. Щедров Д.Н. Хирургическая тактика при завороте яичка у детей. *Урологические ведомости*. 2015;5(2):20-4.
101. Dias Filho A.C. et al. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. *J Urol.* 2017;197:811.
102. Cornel E.B., Karthaus H.F. Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU Int*. 1999;83(6):672-4.
103. Garel L. et al. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatr Radiol*. 2000;30:41.
104. Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Закрытая мануальная деторсия при завороте яичка у детей. *Урологические ведомости*. 2018;8(1):34-39.
105. Sessions A.E. et al. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol.* 2003;169:663.
106. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., О.О. Бурлака О.О. и др. Тактика лечения больных при перекруте яичка. *Урологические ведомости*. 2019;9(1):5-10.
107. Vasconcelos-Castro S., Flor-de-Lima B., Campos J.M., Soares-Oliveira M. Manual detorsion in testicular torsion: 5 years of experience at a single center. *J Pediatr Surg*. 2020;55(12):2728-31.
108. Akcora B. et al. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol.* 2007;14:846.
109. Aksoy H. et al. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1740.
110. Unal D. et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int.* 2007;78: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495496/
111. Yazihan N. et al. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. *World J Urol.* 2007;25:531.
112. Boettcher M., Bergholz R., Krebs T.F., Wenke K., Aronson D.C. Clinical predictors of testicular torsion in children. *Urology*. 2012;79(3):670-4.
113. Monteilh C., Calixte R., Burjonrappa S. Controversies in the management of neonatal testicular torsion: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2019;54(4):815-819.

114.Biplab N., Feilim L.N. Neonatal testicular torsion: a systematic literature review. *Pediatric Surgery International*. 2011;27:1037-40.
115.John C.M., Kooner G., Mathew D.E., Ahmed S., Kenny S.E. Neonatal testicular torsion - a lost cause? *Acta Paediatr*. 2008;97(4):502-4.
116.Комарова С.Ю., Цап Н.А., Сысоев С.Г. и др. Фиксация яичка при его завороте у мальчиков и подростков: нерешенные вопросы. *Детская хирургия*. 2022;26(S1):56.
117.Mor Y. et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol.* 2006;175:171.
118.Clement K.D., Light A., Asif A. et al. A BURST-BAUS consensus document for best practice in the conduct of scrotal exploration for suspected testicular torsion: the Finding consensus for orchidopexy In Torsion (FIX-IT) study. *BJU Int*. 2022;130(5):662-70.
119.Щедров Д.Н., Григорьева М.В., Шорманов И.С. и др. Перекрут гидатиды яичка у детей. Лечение на современном этапе. *Детская хирургия*. 2020;24(6):370-376.
120.Lau P. et al. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? *Br J Urol*. 1997;79:797.
121.Abul F. et al. The acute scrotum: a review of 40 cases. *Med Princ Pract.* 2005;14:177.
122.Комарова С.Ю., Цап Н.А., Чукреев В.И., Макаров П.А. Хирургическая тактика при разрывах яичка у детей. Что в будущем? *Детская хирургия*. 2019;23(1S2):35.
123.Altarac S. A case of testicle replantation. *J Urol.* 1993;150:1507.
124.McAninch J.W. et al. Major traumatic and septic genital injuries. *J Trauma.* 1984;24:291.
125.Hudak S.J. et al. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. *J Urol.* 2009;182:180.
126.Matzek B.A., Linklater D.R. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. *J Emerg Med.* 2013;45(4):537-40.
127.Summerton D.J., Campbell A., Minhas S., Ralph D.J. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(8):391-7.
128.Mydlo J.H., Hayyeri M., Macchia R.J. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*. 1998;51(4):616-9.
129.Penbegul N., Bez Y., Atar M. et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res*. 2012;24(1):26-30.
130.Mazaris E.M., Livadas K., Chalikopoulos D. et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int*. 2009;104(4):520-3.
131.Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Шорманов И.С. Обзор современных техник хирургической коррекции короткой уздечки полового члена. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(4):108-14.

132.Phonsombat S., Master V.A., McAninch J.W. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*. 2008;180(1):192-5.
133.Virasoro R., Tonkin J.B., McCammon K.A., Jordan G.H. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sex Med Rev*. 2015;3(3):214-222.
134.Koller C.R., Wang S., Sandoval V. et al. Self-Induced Trauma to the Genitalia: a Review of the Literature and Management Schemes. *Curr Urol Rep*. 2021;22(3):18.
135.Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Холов Ш.И. Промежуточные результаты реплантации полового члена. *Вестник Авиценны*. 2015;4(65):7-12.
136.Мельникова С.А., Цап Н.А., Комарова С.Ю. Место баланопостита в неотложной андрологии. *Детская хирургия*. 2019;23(1S3):41.
137.Шорманов И.С., Щедров Д.Н., Спасская Ю.С. Медикосоциальные аспекты тестикулярного протезирования у взрослых и подростков. *Урология*. 2024;1:123-8.
138.Карташев В.Н., Румянцева Г.Н., Аврасин А.Л. и др. Принципы проведения реабилитационного периода у детей, перенесших перекрут яичка. *XII съезд российского общества урологов : материалы научно-практической конференции*. Москва : Дипак, 2012. С. 468–9.
139.Комарова С.Ю., Цап Н.А. Отдаленные результаты лечения мальчиков и подростков с патологией репродуктивной системы. *Уральский медицинский журнал*. 2017;5(149):96-9.
140.Комарова С.Ю., Цап Н.А., Карачев И.А. Ультразвуковые технологии в диагностике, лечении и реабилитации детей с перекрутом яичка. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021;11(3):351-8.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Григорьева Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российской ассоциации детских хирургов, Москва, Россия. Конфликт интересов отсутствует.

Брянцев Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российской ассоциации детских хирургов, Москва, Россия. Конфликт интересов отсутствует.

Гасанова Элла Низамиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российской ассоциации детских хирургов, Москва, Россия. Конфликт интересов отсутствует.

Карасева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный детский специалист по сочетанной травме Департамента здравоохранения города Москвы, член Российской ассоциации детских хирургов, Москва, Россия. Конфликт интересов отсутствует.

Саруханян Оганес Оганесович, доктор медицинских наук, руководитель отдела детской хирургии ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российской ассоциации детских хирургов, Москва, Россия. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Детские урологи-андрологи
2. Детские хирурги
3. Педиатры
4. Нефрологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

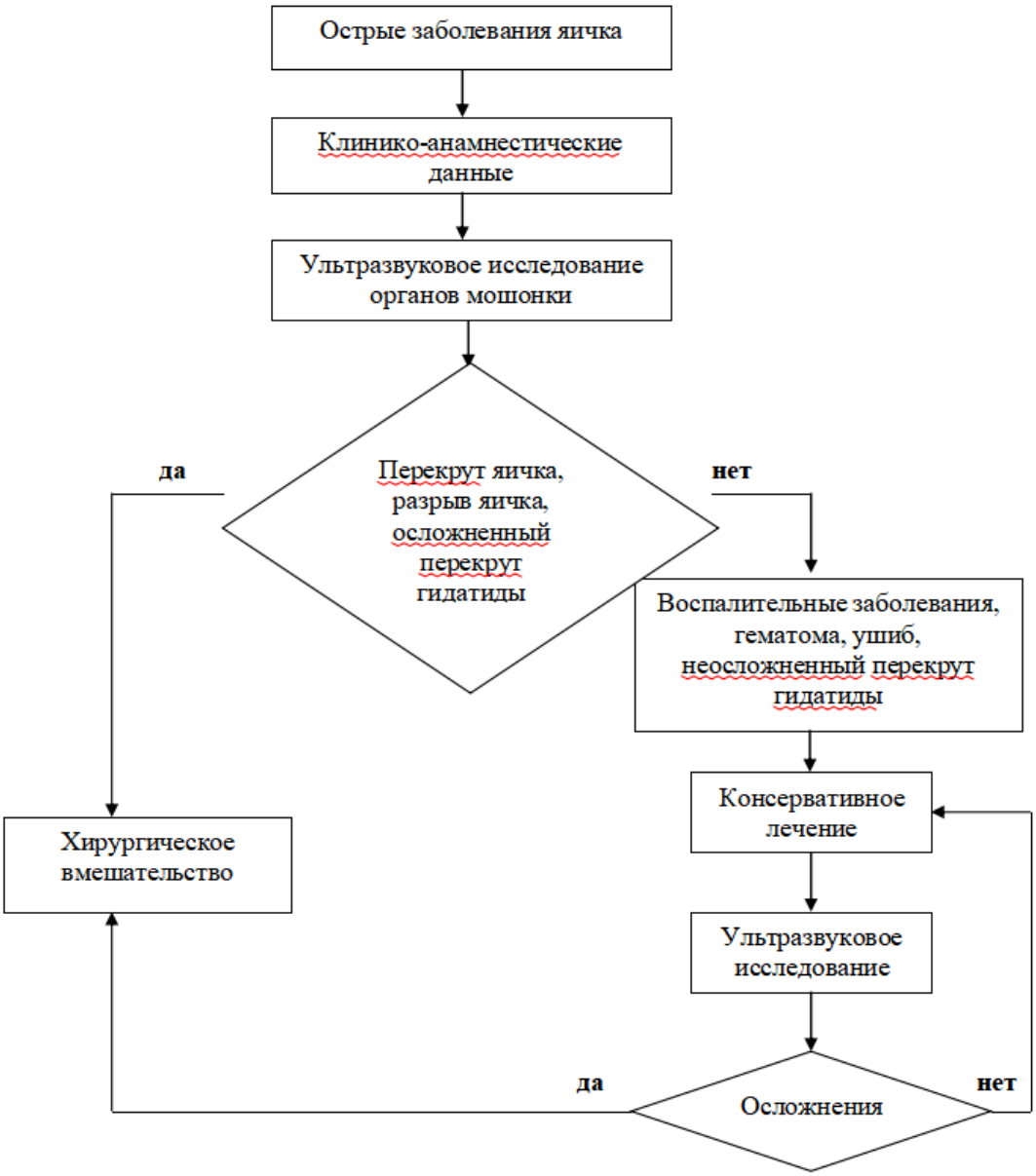
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Не предусмотрены.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Перекрут яичка - это неотложное состояние, при котором нарушается кровоснабжение яичка и происходит повреждение его структуры. Позднее обращение за медицинской помощью может привести к омертвению яичка.

Заболевание чаще встречается в возрасте от 12 до 18 лет, поэтому необходимо знать о нем не только родителям, но и информировать подростков. Важно объяснить, что страх и стеснение ребенка рассказать о возникших симптомах в области половых органов может привести к серьезным последствиям.

Основными симптомами заболевания являются:

- острая выраженная боль в мошонке, болль может отдавать в живот или пах, усиливается при движении
- тошнота, рвота на высоте боли
- через несколько часов от начала заболевания может быть покраснение и опухание мошонки

При возникновении этих симптомов необходимо срочно обратиться к врачу. Диагноз может быть установлен уже при опросе и осмотре пациента. Также врач может назначить ультразвуковое исследование в качестве дополнительного метода диагностики.

При сроке заболевания в несколько часов врачом может быть применена процедура, при которой проводится устранение перекрута яичка с помощью его вращения. При успешном ее проведении кровоток в яичке восстанавливается и болевой синдром проходит.

Перекрут яичка является показанием к оперативному лечению. При операции врач устраняет перекрут, и если орган признается жизнеспособным, проводится его фиксация, которая предотвращает рецидив заболевания. В случае выраженной ишемии и некрозе органа его удаляют.

Предрасполагающими факторами перекрута яичка чаще всего являются врожденные особенности строения его связочного аппарата, поэтому при перекруте яичка в одной половине мошонки существует вероятность его возникновения и на другой стороне. Для профилактики заболевания одномоментно проводится фиксация второго яичка.

После операции и выписке из стационара показано амбулаторное наблюдение детского уролога- андролога.

В случае потери яичка через 6-9 месяцев после операции удаления яичка при наличии показаний может быть проведено протезирования яичка, когда на место удаленного органа устанавливают имплант. Такая операция позволяет восстановить внешний вид мошонки.

Приложение Г1- ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не предусмотрены.

.

Утверждено:

Ассоциация общественных объединений
«Стоматологическая Ассоциация России»

_____

м.п.

Клинические рекомендации

Кариес зубов у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: К02.0, К02.1, К02.3

Возрастная категория: дети

Год утверждения (частота пересмотра):

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- **Ассоциация общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России»**

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 5

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 5

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 5

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 10

2.1 Жалобы и анамнез 11

2.2 Физикальное обследование 14

2.3 Лабораторные диагностические исследования 15

2.4 Инструментальные диагностические исследования 15

2.5 Иные диагностические исследования 18

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 20

3.1 «Консервативное лечение» 20

3.2 Инвазивное (хирургическое) лечение 23

3.3 Иное лечение 27

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 30

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 30
6. Организация медицинской помощи 31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....31
Критерии оценки качества медицинской помощи 32
Список литературы....33
Приложение А1. Состав рабочей группы 45
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 46
Таблица 1. Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование....47
Таблица 2. Инструментальная диагностика....48
Таблица 3. Иная диагностика....49
Таблица 4. Консервативное лечение 49
Таблица 5. Оперативное лечение....49
Таблица 6. Иное лечение 50
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 50
Приложение В. Информация для пациентов 54
Приложение Г1-ГN....55
Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....55

Список сокращений

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

ГИ — гигиенический индекс

З/Н — зубной налет

З/О — зубные отложения

КПУ — кариес, пломба, удаленный

кп - кариес, пломба

pH — кислотно-щелочная реакция

ЭОМ – электроодонтометрия зуба

ЭДС – эмалево-дентинное соединение

Термины и определения

Деминерализация эмали — это процесс растворения кристаллов гидроксиапатита эмали зубов.

Зубной налет (зубная бляшка) — бесцветное образование, располагающееся на пелликуле зуба и являющееся скоплением бактерий в виде биопленки.

Интенсивность кариеса – сумма пораженных кариесом, удалённых и пломбированных зубов у одного обследованного.

Распространенность кариеса – количество лиц, имеющих кариес зубов по отношению к количеству обследованных лиц, умноженное на 100.

Кариесрезистентность — устойчивость организма и твердых тканей зубов к воздействию кариесогенных факторов.

Кариес — неспецифическое инфекционное заболевание зубов, возникающее вследствие нарушения гомеостаза в полости рта в сторону процессов бактериальной кислотопродукции и проявляющееся в виде очагов деминерализации эмали или полостей зубов.

Кариес эмали — патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов и характеризующийся деминерализацией и размягчением эмали.

Кариес дентина — это патологический процесс, при котором кариес поражает не только зубную эмаль, но и находящийся под ней дентин.

Препарирование (от preparation- приготовление, подготовка) – это воздействие на ткани зуба с целью удаления патологически измененных тканей и создание формы полости, обеспечивающей надёжную фиксацию пломбы.

Приостановившийся кариес зубов — это стабилизированный кариозный процесс, проявляющийся плотным пигментированным пятном.

Профилактика кариеса — комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения кариеса и устранения факторов риска.

Реминерализация — это процесс восстановления кристаллов гидроксиапатита эмали путем насыщения твердых тканей зуба минеральными компонентами.

Фторирование — это процедура обработки зубов препаратами с высоким содержанием фторида.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Кариес зубов – неспецифическое инфекционное заболевание зубов, возникающее вследствие нарушения гомеостаза в полости рта в сторону процессов бактериальной кислотопродукции и проявляющееся в виде очагов деминерализации эмали или полостей на зубах.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основной причиной кариеса зубов у детей считается инфекционный фактор – микроорганизмы зубной биопленки (зубной бляшки). Наиболее кариесогенный микроорганизм – стрептококк мутанс (Str. mutans), который обладает высокой степенью адгезии к поверхности зубов, способен из простых сахаров вырабатывать кислоты и внеклеточные сахариды, хорошо размножается в кислой среде. Кислоты вызывают деминерализацию эмали, а внеклеточные полисахариды образуют матрикс зубной биопленки и гелеобразную среду, которая ограничивает проникновение слюны и возможность нейтрализации кислот. Некоторые другие ацидогенные штаммы стрептококков (Str. sabrinus, sanguis, salivarius), лактобациллы (Lactobacillus) и актиномицеты (Actinomyces viscosus) также играют существенную роль в возникновении кариеса [1].

Развитию кариеса у детей способствуют и другие факторы, называемые кариесогенными. Наибольшее значение в детском возрасте имеет неправильное питание, главным образом употребление большого количества сахаросодержащих (сахароза, глюкоза, фруктоза и др.) продуктов и напитков [2].

Микроорганизмы полости рта, характер и режим питания, резистентность эмали, количество и качество смешанной слюны, общее состояние организма, экзогенные воздействия на организм, содержание фторидов в питьевой воде, уровень гигиены полости рта влияют на возникновение очага деминерализация эмали временных и постоянных зубов, течение кариозного процесса и возможность его стабилизации у детей более старшего возраста.

У детей кариозный процесс протекает более агрессивно, что связано с незаконченными процессами минерализации твердых тканей зубов в течение нескольких лет после их прорезывания.

Постоянные зубы прорезываются с незаконченными процессами минерализации и с этим связана высокая поражаемость кариесом фиссур и слепых ямок первых постоянных моляров. В период минерализации твердых тканей постоянных зубов отмечается наибольшая восприимчивость зубов к кариесу, что сопровождается самой низкой кислотоустойчивостью эмали.

Начальные стадии кариозного поражения формируются на фоне недостаточного гигиенического ухода за полостью рта и нерационального употребления углеводистой пищи. При этом на поверхности эмали зуба происходит формирование зубной бляшки, содержащей кариесогенные микроорганизмы. В результате ферментативной деятельности бактерий зубной бляшки происходит образование органических кислот, локальное изменение pH в кислую сторону, развивается очаговая деминерализация эмали, появляются микродефекты подповерхностных слоев эмали. На этом этапе процесс обратим. В дальнейшем нарушаются микроскопические связи, разрушается органическая матрица эмали и появляются щели вдоль эмалевых призм, затем происходит образование полости и вовлечение нижележащих слоев и тканей зуба [1].

Стабилизация данного процесса возможна у детей школьного возраста, при этом клинически может отмечаться образованием пигментированного пятна в области эмали, существующего годами.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время кариес зубов является наиболее распространенным заболеванием зубочелюстной системы у детей. Уже в возрасте 1-1,5 лет у детей отмечается поражение зубов кариесом. Распространенность данного заболевания в возрасте 3 лет достигает 57%. По данным общероссийского национального эпидемиологического обследования распространенность кариеса у детей в возрасте 6-7 лет увеличивается до 84%, при этом у

13% детей отмечается кариес постоянных зубов, в первую очередь кариес фиссур. В дальнейшем с увеличением возраста ребенка распространенность и интенсивность кариеса возрастает. В группе 12-летних детей кариозные поражения регистрируются в 71% случаев, а среди 15-летних детей поражение зубов кариесом достигает 82% [1, 3].

Более 50% случаев всех обращений детского населения за амбулаторно-поликлинической помощью связано со стоматологическими заболеваниями и в основном с кариесом зубов и его осложнениями во всех возрастных группах. Потребность в санации полости рта у детей 12-15 лет в некоторых регионах России достигает 100%.

Исследователями отмечается большой разброс показателей распространенности кариеса временных зубов в разных уголках нашей страны у детей в возрасте 3 лет - в пределах от 28% до 85,9 %, при интенсивности кариеса по индексу «кп» от 1,2 до 3,9 [4, 5, 6, 7]. В 6 лет этот показатель увеличивается - от 65,3 до 96 %, а индекс «кп» от 2,54 до 5,4. В структуре «кп» преобладает «к», что свидетельствует о недостаточном уровне оказания стоматологической помощи детям [4, 5, 6, 7, 8].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Кариес зубов (K02):

K02.0 – Кариес эмали. Стадия "белого (мелового) пятна" [начальный кариес]

K02.1 – Кариес дентина

K02.3 – Приостановившийся кариес зубов

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Топографическая классификация кариеса

Кариес в стадии пятна (macula cariosa)

Поверхностный кариес (caries superficialis)

Средний кариес (caries media)

Глубокий кариес (caries profunda)

1.5.2 Модифицированная классификация кариозных поражений по локализации (по Блеку)

Класс I - полости, локализующиеся в области фиссур и естественных углублений резцов, клыков, моляров и премоляров.

Класс II - полости, расположенные на контактной поверхности моляров и премоляров.

Класс III - полости, расположенные на контактной поверхности резцов и клыков без нарушения режущего края.

Класс IV - полости, расположенные на контактной поверхности резцов и клыков с нарушением угла коронковой части зуба и его режущего края.

Класс V - полости, расположенные в пришеечной области всех групп зубов.

Класс VI - полости, расположенные на буграх моляров и премоляров и режущих краях резцов и клыков. [1, 9].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Стадия пятна соответствует коду по МКБ-С К02.0 - "Кариес эмали. Стадия "белого меловидного пятна" [начальный кариес]". Кариес в стадии пятна характеризуется возникшими вследствие деминерализации изменениями цвета (матовая поверхность), а затем и текстуры (шероховатость) эмали при отсутствии кариозной полости, или наличии мелких дефектов эмали, не распространяющихся за пределы эмалево-дентинного соединения (поверхностный кариес).

Стадия кариес дентина (средний и глубокий кариес) соответствует коду по МКБ-С К02.1 и характеризуется деструктивными изменениями эмали и дентина с переходом эмалево-дентинного соединения, однако пульпа закрыта большим или меньшим слоем сохраненного дентина и без признаков гиперемии.

Стадия кариес цемента соответствует коду по МКБ-С К02.2 и характеризуется поражением обнаженной поверхности корня зуба в пришеечной области. Данная форма кариеса в детском возрасте не встречается.

Стадия приостановившейся кариес соответствует коду по МКБ-С К02.3 и характеризуется наличием темного пигментированного пятна в пределах эмали (очаговая деминерализация эмали).

Клиническая картина и характер течения кариозного процесса у детей зависит от возраста, того какие зубы прорезались у ребенка (временные или постоянные) и степени зрелости тканей зубов [1].

1. Клинического проявления кариеса у детей раннего возраста (6 мес.- 3 года).

Кариозный процесс у детей раннего возраста может появляться сразу после прорезывания зубов. Полости локализуются на гладких поверхностях резцов верхней челюсти. Характерно появление белых меловидных пятен на вестибулярных поверхностях

верхних резцов. Процесс быстро прогрессирует: в области пятен появляются кариозные полости, не имеющие тенденции к ограничению, распространяющиеся на апроксимальные и небные поверхности резцов (циркулярный, плоскостной кариес), возможен частичный или полный отлом коронок зубов. В процесс рано вовлекается пульпа и периодонт зубов, развивается пульпит и периодонтит. Позже в процесс вовлекается клыки и моляры.

2. Клинические проявления кариеса у детей со сформированным временным прикусом (4-6 лет).

Скорость распространения кариозного процесса остается высокой, что обусловлено в первую очередь низкой степенью минерализации твердых тканей временных зубов. Осложнения могут развиваться в течение нескольких месяцев после выявления начальных признаков заболевания. В каждом зубе можно обнаружить несколько кариозных полостей или одно поражение, распространяющееся на две - три поверхности или всю коронку зуба. После лечения часто развиваются вторичные поражения.

Кариес временных зубов развивается последовательно: сначала нижние моляры, затем верхние моляры, и наконец, верхние фронтальные зубы. Характерно бессимптомное (безболевое) течение процесса. Вторые временные моляры поражаются кариесом чаще первых. Как правило, апроксимальный кариес развивается только после завершения формирования контактных площадок зубов. Широкий апроксимальный контакт между временными молярами затрудняет раннюю диагностику кариеса. Во временных зубах чаще развиваются острые формы кариеса.

3. Клинические проявления кариеса у детей в сменном прикусе (7-12 лет).

У 7-летних детей, имеющих кариозные полости во временных молярах выражена предрасположенность к кариесу первых постоянных моляров. При кариесе эмали (начальный кариес) – на поверхности эмали обнаруживаются меловидные пятна без блеска. Поверхность пятен на начальном этапе гладкая. При стабилизации кариозного процесса деминерализация приостанавливается и происходит окрашивание пятна. При прогрессировании процесса возможно образование дефекта эмали или кариозного пятна, при зондировании которого, наблюдается шероховатость эмали. В несформированных постоянных зубах развивается, как правило, фиссурный кариес. Кариес дентина (средний кариес) – характеризуется образованием кариозной полости, распространяющейся глубже дентино-эмалевой границы в плащевой дентин. При небольшом входном отверстии в эмали полость в дентине может иметь значительные размеры.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Обследование направлено на установление диагноза, соответствующего модели пациента, исключение осложнений, определение возможности приступить к лечению без дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Главная задача при диагностике заключается в выявлении клинических и рентгенологических признаков кариеса зубов, определении формы клинического течения патологического процесса, степени тяжести и выбора соответствующего метода лечения. Диагностика проводится для каждого зуба отдельно.

Критерии установления диагноза при кариесе зубов:

Нозологическая форма: Кариес эмали

Фаза: любая

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: К02.0

Пациенты детского возраста с временными или постоянными зубами с незаконченным или законченным процессом формирования корней

- Очаговая деминерализация эмали (белое пятно на эмали зуба), кариозный дефект в пределах эмали зуба
- Отсутствие патологических изменений тканей пародонта в области кариозного зуба
- Отсутствие патологических изменений в области корня зуба и тканей периодонта по данным рентгенологического исследования

Нозологическая форма: Кариес дентина

Фаза: любая

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: К02.1

Пациенты детского возраста с временными или постоянными зубами с незаконченным или законченным процессом формирования корней

- Кариозный дефект коронковой части зуба в пределах эмали и дентина не сообщающийся с полостью зуба
- Отсутствие патологических изменений тканей пародонта в области кариозного зуба
- Отсутствие патологических изменений в области корня зуба и тканей периодонта по данным рентгенологического исследования

Нозологическая форма: Приостановившийся кариес зубов

Фаза: любая

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: К02.3

Пациенты детского возраста с временными или постоянными зубами с незаконченным или законченным процессом формирования корней

- Наличием темного пигментированного пятна в пределах эмали зуба
- Отсутствие патологических изменений тканей пародонта в области кариозного зуба
- Отсутствие патологических изменений в области корня зуба и тканей периодонта по данным рентгенологического исследования

2.1 Жалобы и анамнез

Всем пациентам детского возраста с кариесом зубов для установки диагноза и назначения необходимого лечения рекомендуется проводить сбор анамнеза, осмотр полости рта и зубов, а также другие необходимые исследования, результаты которых заносят в медицинскую карту стоматологического больного (таблица 1) [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. *Рациональная терапия зависит от корректного диагноза, который может быть поставлен с помощью разных методов обследования пациента.*

Диагностика кариеса зубов включает сбор анамнеза, клинический осмотр и дополнительные методы обследования.

Следует учитывать особенности диагностических мероприятий у детей:

- *различный уровень объективности получаемой при расспросе информации от ребенка и третьих лиц (родители по-разному интерпретируют жалобы и анамнез);*
- *субъективность ощущений ребенка при проведении диагностических тестов;*
- *различный уровень взаимодействия врача, пациента и родителей;*
- *невозможность проведения сложных диагностических манипуляций из-за возрастных и психоэмоциональных особенностей ребенка;*
- *ограничения в проведении некоторых исследований (ЭОМ временных и несформированных постоянных зубов, рентгенодиагностика у маленьких детей затруднена).*

Таблица 1 Требования к диагностике кариеса зубов в амбулаторно-поликлинических условиях

Код	Название	Кратность выполнения*
A01.07.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии полости рта	1
A01.07.002	Визуальное исследование при патологии полости рта	1
A01.07.005	Внешний осмотр челюстно-лицевой области	1
A02.07.001	Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов	1
A12.07.003	Определение индексов гигиены полости рта	1
A01.07.004	Перкуссия при патологии полости рта	1
A 02.07.002	Исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда	1
A02.07.006	Определение прикуса	1
A06.07.004	Ортопантомография	По потребности
A06.07.003	Прицельная внутриротовая контактная рентгенография	По потребности
A06.07.007	Внутриротовая рентгенография в прикус	По потребности
A06.07.001	Панорамная рентгенография верхней челюсти	По потребности
A06.07.002	Панорамная рентгенография нижней челюсти	По потребности
A06.07.008	Рентгенография верхней челюсти в косой проекции	По потребности
A06.07.009	Рентгенография нижней челюсти в боковой проекции	По потребности
A06.07.013	Компьютерная томография челюстно-лицевой области	По потребности
A05.07.001	Электроодонтометрия зуба	По потребности
A03.07.002	Транслюминесцентная стоматоскопия	По потребности
A03.07.001	Люминесцентная стоматоскопия	По потребности
A12.07.001	Витальное окрашивание твердых тканей зуба	По потребности
A02.07.005	Термодиагностика зуба	По потребности

При сборе анамнеза пациентам детского возраста с кариесом зубов с целью диагностики заболевания, составления плана лечения рекомендуется выяснять и фиксировать в истории болезни:

- учитываются жалобы пациента или уточняются у его законных представителей (жалобы на боли и дискомфорт в области конкретного зуба, застревание пищи в зубе / между зубами, изменение внешнего вида зуба);
- давность и обстоятельства начала заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Характер жалоб зависит от глубины кариозного поражения.*

Жалобы при различных формах кариеса:

- *Кариес эмали (кариес в стадии пятна): жалоб нет / жалобы на наличие пятна на зубе / жалобы на боль от сладкого, кислого. При устранении раздражителей боль исчезает.*
- *Кариес эмали (поверхностный кариес): на наличие полости в зубе / жалобы на боль от сладкого, кислого. При устранении раздражителей боль исчезает.*
- *Кариес дентина (средний кариес) - жалобы на наличие полости в зубе / на боль при приеме кислой, сладкой, холодной, горячей пищи. При устранении раздражителей боль исчезает.*

Данные анамнеза:

- *особенности течения беременности, наличие патологии, своевременность родов матери;*
- *регион рождения ребенка и проживания (эндемические районы флюороза).*
- *особенности первого года жизни, тип вскармливания в первый год жизни;*
- *наличие соматических заболеваний и аллергических реакций, обязательно должна быть заполнена анкета о здоровье ребенка;*
- *наличие непереносимости лекарственных препаратов и материалов, используемых на данном этапе лечения;*
- *своевременность прорезывания временных и постоянных зубов;*
- *особенности диеты (погрешности в питании – обилие углеводистой пищи и напитков, засыпание ребенка с бутылочкой, наполненной напитками, содержащими легкоферментируемые углеводы);*
- *наличие и регулярность индивидуальной гигиены полости рта;*
- *предыдущие обращения к врачу-стоматологу детскому – как вел себя ребенок, как и в каком объеме проводилось лечение, применялось ли ранее местное обезболивание и фиксация коффердама. [1].*

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется проводить физикальное обследование пациентов детского возраста с кариесом зубов для установления наличия, локализации кариеса, степени разрушения коронковой части зуба, состояния слизистой оболочки полости рта и пародонта. В зависимости от поставленного диагноза выбирают метод лечения [1, 9, 10, 11, 12].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

1. Внешний осмотр челюстно-лицевой области (А01.07.005):

- при кариесе нарушение конфигурации лица за счет отека мягких тканей лица не наблюдается;
- при пальпации лимфатических узлов увеличение региональных лимфатических узлов, связанных с кариесом, не наблюдается.

2. Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов (А02.07.001):

- оценка гигиенического состояния рта;
- осмотр слизистой оболочки рта;
- оценка состояния пародонта;
- определение прикуса (скученное положение зубов, ротовое дыхание могут способствовать развитию кариеса);
- оценка состояние зубных рядов, обращая внимание на интенсивность кариеса (наличие пломб, степень их прилегания, наличие дефектов твердых тканей зубов, количество удаленных зубов);
- оценка состояния каждого зуба (цвет, рельеф эмали, наличие налета, наличие пятен на видимых поверхностях зубов и их состояние после высушивания поверхности зубов, наличие дефектов, площадь, форму краев, текстуру поверхности, плотность, симметричность и множественность очагов поражения).

При физикальном обследовании целенаправленно выявляют:

- неадекватное психоэмоциональное состояние пациента перед лечением;
- острые поражения слизистой оболочки рта и красной каймы губ;
- острые воспалительные заболевания органов и тканей рта;
- заболевания тканей пародонта в стадии обострения;
- неудовлетворительное гигиеническое состояние рта;
- отказ от лечения. [1]

Комментарии. *Осмотр зубов проводится в определенном порядке, начиная с зубов первого квадранта и заканчивая четвертым. Высушивание зубов помогает обнаружить начальные кариозные поражения. Меловидно-белые пятна на поверхности коронок зубов*

свидетельствуют о начальных кариозных поражениях. Дефекты твердых тканей зуба с размягчением диагностируются как кариес. Симметричность и множественность очагов поражения оценивают с целью установления степени выраженности изменений и скорости развития процесса, динамики заболевания, а также дифференциальной диагностики с пороками развития зубов [9, 10, 13].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

При кариесе зубов у детей не проводятся.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда (зондирование).

Рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда (А02.07.002) для определения глубины, болезненности по ЭДС и в области дна кариозной полости [1, 9].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *При зондировании выявленной кариозной полости обращают внимание на ее форму, локализацию, величину, глубину, наличие размягченного дентина, изменение его цвета, болезненность или наоборот отсутствие болевой чувствительности. Зондирование при кариесе болезненно по эмалево-дентинному соединению при распространении процесса в пределах плащевого дентина. Рекомендуется зондом определять плотность твердых тканей, текстуру и степень однородности поверхности. Проведение зондирования рекомендуется без сильного давления. По возможности, необходимо избегать болезненных манипуляций, чтобы не вызвать у ребенка развития стоматофобии.*

Зондирование кариозной полости не всегда дает объективную информацию, особенно у маленьких детей.

2.4.2. Перкуссия зубов.

Рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов перкуссию зубов (А02.07.007) для исключения осложнений кариеса [1].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии.

Перкуссия зубов позволяет оценить болезненность, связанную с поражением тканей пародонта, периапикальных тканей. При кариесе перкуссия безболезненна [1].

2.4.3. Лучевая диагностика

Рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов рентгенологический метод исследования в области пораженных зубов при кариесе дентина (А06.07.004, А06.07.003, А06.07.007, А06.07.001, А06.07.002, А06.07.008, А06.07.009, А06.07.013) для определения состояния твердых тканей зуба и окружающей костной ткани [1 ,9, 11, 12].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов компьютерную томографию челюстно-лицевой области в области пораженных зубов при кариесе дентина для определения состояния твердых тканей зуба и окружающей костной ткани [12, 15].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Рентгенологическое исследование у детей с кариесом зубов проводится для:*

- *выявления скрытых кариозных полостей на апроксимальных поверхностях зуба, под пломбой;*
- *определения глубины кариозного процесса, близости его к пульпе зуба;*
- *определения правильности препарирования и пломбирования кариозной полости,*
- *дифференциальной диагностики кариеса с болезнями пульпы и периодонта;*
- *определения физиологического состояния зуба (степени резорбции или стадии формирования корней).*

2.4.4. Электроодонтометрия зуба (ЭОМ)

Пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется проводить ЭОМ (А05.07.001) при поражении постоянных зубов в пределах дентина для уточнения данных о жизнеспособности пульпы при проведении дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом [1, 16].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Электроодонтометрия зуба проводится при кариесе зубов для уточнения данных о жизнеспособности пульпы и, соответственно, диагноза. Метод основан на измерении электровозбудимости пульпы. Применяют в случаях бессимптомного течения кариеса, для дифференциальной диагностики с болезнями пульпы и периодонта.*

В норме показатели порогового возбуждения пульпы составляет 2-6 мкА. Пороговые значения силы тока при кариесе не превышают 12-15 мкА. Однако следует учитывать различную калибровку аппаратов, при диагностике необходимо проводить сравнительные измерения с соседними или симметричными интактными зубами.

Электроодонтометрию зуба можно применять у детей любого возраста, однако, так как метод основан на субъективных ощущениях, у детей младшего возраста не всегда возможно получить объективные данные о состоянии пульпы исследуемого зуба. Возможность проведения данного метода у детей определяется психоэмоциональным состояние ребенка и степенью кооперации с врачом. У детей с временными зубами чаще всего не применяют данный метод диагностики из-за отсутствия адекватной реакции ребенка на исследование [16, 17, 18].

Для выявления очагов деминерализации твердых тканей при начальном кариесе возможно проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов люминесцентную стоматоскопию (А03.07.001) [19, 20].

При люминесцентной диагностике под влиянием ультрафиолетовых лучей твердые ткани зуба приобретают способность к люминесценции и в норме дают синее-голубое свечение. При начальном кариесе в участках деминерализации эмали и дентина интенсивность свечения повышается, что служит решающим моментом в диагностике.

Для диагностики очагов деминерализации твердых тканей при начальном кариесе можно проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов транслюминесцентную стоматоскопию (А03.07.002) [11, 21, 22, 23].

При трансиллюминации свечение твердых тканей происходит под влиянием света зеленого цвета. Деминерализованные твердые ткани (эмаль, дентин) выглядят в зеленом луче коричневыми.

Лазерная флуоресцентная диагностика может применяться у детей с кариесом зубов для выявления кариозных полостей на окклюзионных или гладких поверхностях зубов; для количественной оценки степени деминерализации эмали [1, 24, 25, 26, 27].

После предварительного очищения и высушивания поверхностей зубов применяют прибор для диагностики кариозных изменений зуба. Активирующий свет направляется при помощи оптического волокна на зуб и, собираясь концентрически вокруг него, помогает обнаружению кариозного очага. Длиннофокусный фильтр абсорбирует обратно волну света и передает длинноволновое флуоресцентное свечение. Цифровой дисплей прибора показывает максимальную интенсивность флюоресценции (в единицах по отношению к калибровочному стандарту) в момент исследования. По цифровым данным,

отображаемым на дисплее аппарата, врач оценивает степень проникновения светового луча в ткани зуба. Показатель менее 15 единиц характеризует нормальное состояние эмали. Показатели более 15 единиц свидетельствуют о наличии кариозного процесса в эмали и в дентине (чем больше показатель, тем глубже распространился кариозный процесс).

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1. Определение индексов гигиены полости рта

Пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется проводить определение индексов гигиены полости рта (Кузьминой Э.М., Федорова-Володкиной, Green-Vermillion и др.) (A12.07.003) для оценки степени распространения зубного налета и отложений зубного камня [1, 28, 29].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Повреждающее действие на твердые ткани зубов оказывают местные кариесогенные факторы. Развитию кариеса способствует зубные отложения (зубной налет и зубная бляшка). Гигиенические индексы служат для определения состояния полости рта и для оценки результатов проводимого лечения.*

Индекс Кузьминой Э.М. используют для оценки зубного налета у детей раннего возраста. Индекс гигиены Федорова-Володкиной применяют у детей с временным прикусом, упрощенный индекс гигиены Green-Vermillion OHI-S – в сменном и постоянном прикусе.

Индексы гигиены определяют до лечения и после обучения гигиене полости рта с целью контроля.

2.5.2. Витальное окрашивание твердых тканей зуба.

Рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов витальное окрашивание твердых тканей зуба (A12.07.001). Окрашивание рекомендуется использовать для диагностики начальных кариозных поражений, дифференциальной диагностики кариеса и пороков развития зубов [1, 9].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Используется 2% раствор красителя метиленового синего или средство для обнаружения пораженного кариесом дентина (индикатор кариеса, кариес-маркер), который наносится на исследуемый зуб, очищенный от налета. Время аппликации – 2-3 минуты. Цвет зуба изменяется при наличии кариеса, оценку степени деминерализации проводят по 10-балльной шкале. Деминерализованная вследствие*

кариозного процесса эмаль легко окрашивается, тогда как, пороки развития зубов не впитывают краситель [19].

Витальное окрашивание твердых тканей зуба может применяться для определения эффективности проведенной реминерализующей терапии.

- Пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется проводить определение количества Steptococcusmutans и лактобацилл в слюне для оценки вероятности возникновения кариеса [30, 31].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии. *Вероятность возникновения кариеса значительно возрастает в случае:*

- результат теста определения Steptococcusmutans состовляет более 500000 КОЕ/мл;

- большого количества лактобацил (более 500000 КОЕ/мл) в слюне;

- низкой скорости слюноотделения (менее 0,7 мл/мин);

- буферной емкости слюны менее 4.

2.5.5. Термодиагностика зуба

Пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется проводить термометрию (термодиагностику зубов) при поражении постоянных зубов в пределах дентина (А02.07.005) для выявления болевой реакции и уточнения диагноза с целью определения жизнеспособности пульпы при проведении дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом [1, 9, 16, 18].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *Для проведения теста используется направленная струя холодной воды или воздуха на исследуемый зуб в течение 10-15 сек. В норме колебания температуры в границах от 17-22 до 50-52°С (индифферентная зона) не вызывают болевой реакции зуба. При возникновении заболевания пульпы границы индифферентной зоны сужаются и возникает болевая реакция на воду комнатной температуры (18-22°С) или же теплую (45-50°С).*

Возможность проведения данного метода у детей определяется психоэмоциональным состояние ребенка и степенью кооперации с врачом. У детей с временными зубами чаще всего не применяют данный метод диагностики из-за отсутствия адекватной реакции ребенка на исследование, в его основе лежит болевая реакция на раздражитель, что может вызвать у ребенка негативную реакцию [9,16,18].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 «Консервативное лечение»

Общие принципы

Принципы лечения пациентов детского возраста с кариесом временных и постоянных зубов предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- устранение факторов, обусловливающих процесс деминерализации;
- предупреждение дальнейшего развития патологического кариозного процесса;
- сохранение по мере возможности здоровых твердых тканей зуба, при необходимости иссечение патологически измененных тканей с последующим восстановлением коронки зуба;
- предупреждение развития патологических процессов и осложнений кариеса (пульпита и периодонтита);
- повышение качества жизни пациентов [9, 32].

Лечение проводится для каждого пораженного кариесом зуба независимо от степени поражения и проведенного лечения других зубов. Процесс лечения завершается рекомендациями пациенту по срокам повторного обращения и профилактике.

Консервативное лечение кариеса у пациентов детского возраста направлено на:

- повышение резистентности эмали к развитию кариеса;
- активацию процессов реминерализации в эмали;
- ускорение созревания эмали зуба, в том числе в области фиссур [1].
- восстановление структуры эмали у пациентов с симптомами "белого пятна для предотвращения дальнейшего развития кариеса [9, 32].

3.1.1. Реминерализирующая терапия

Реминерализирующая терапия (местное применение реминерализующих препаратов в области зуба - А11.07.024) рекомендуется при лечении пациентов детского возраста с кариесом эмали и приостановившимся кариесом зубов, а также для ускорения процессов созревания твердых тканей зубов у детей с незаконченными процессами минерализации. Данный метод лечения включает применение препаратов, содержащих кальций и фосфаты (гели, растворы, кремы) [33, 34, 35, 36].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Терапия препаратами кальция и фосфата при наличии симптомов кариеса эмали и приостановившегося кариеса является наиболее целесообразной с точки зрения этиологии и патогенеза кариеса.*

Рекомендуется применение кальций-фосфатсодержащих препаратов в кабинетных (условиях стоматологического кабинета) и домашних условиях:

А). Кабинетная процедура. Нанесение геля осуществляется в стоматологическом кабинете. Методика: очищение зубов от налета, изоляция от ротовой жидкости, высушивание, аппликация препарата в течение 10-15 минут. Рекомендации: не принимать пищу в течение 1 часа. Курс лечения 10-15 процедур. Сроки и кратность назначения процедур индивидуальны и регламентируются врачом.

Б). Применение реминерализирующего геля в домашних условиях. Чистка зубов, аппликация геля в индивидуально изготовленных каппах на зубы в течение 10-15 минут 2 раза в день в течение 30 дней.

Перед началом лечения при наличии шероховатых поверхностей проводят сошлифовывание твердых тканей зуба (А16.07.082) до гладкой поверхности.

Через месяц после начала реминерализирующей терапии (местное применение реминерализующих препаратов в области зуба - А11.07.024) необходимо провести стоматологическое обследование ребенка для оценки достигнутого результата [1].

3.1.2. Фторирование твердых тканей зубов

Рекомендуется проводить фторирование твердых тканей зубов (глубокое фторирование эмали зуба) (А11.07.012) пациентам детского возраста с кариесом зубов. Данный метод используется для профилактики кариеса и лечения начальных кариозных поражений:(кариес эмали и приостановившийся кариес зубов) [37, 38, 39, 40 ,41, 42, 43, 44].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий. *Фторирование твердых тканей зубов препаратами, содержащими фториды (лак фторидосодержащий) обеспечивает пролонгированное воздействие фторидов на эмаль зуба. Лаки фторидсодержащие, гели, пенки образуют прилегающую к эмали пленку, остающуюся на зубах в течение нескольких часов, а в фиссурах, щелях и микропространствах – несколько дней и даже недель [45].*

Методика применения: очищение зубов от налета, изоляция от ротовой жидкости, высушивание зубов, нанесение лака, высушивание лака в течение 4 – 5 минут. Процедуру фторирования проводят с кратностью от одного до восьми раз в год в зависимости от уровня активности кариеса зубов и риска его развития. [1,46, 47, 48].

3.1.4. Методика импрегнации (метод серебрения).

Методика импрегнации очага поражения препаратами, содержащими соединения серебра (применение метода серебрения зуба) (А11.07.023) рекомендуется при лечении начальных форм кариеса (кариес эмали) временных зубов у детей. Цель серебрения эмали: задержка роста или гибель кариесогенных микроорганизмов. Восстановленное серебро оказывает не только бактерицидное действие, но и обтурирует эмалевые поры в очагах деминерализации, способствуя стабилизации кариозного процесса [49, 50, 51, 52].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *Метод серебрения является методом выбора при лечении начальных форм кариеса временных зубов у детей. Метод серебрения не рекомендуется применять при лечении начальных кариозных поражений в постоянных зубах у детей.*

Методика. Очищенный от налета очаг поражения тушируют микробрашем, смоченным препаратом, содержащим фторид серебра, в течение 30-40 сек. Применяются препараты, основным действующим компонентом которых является комплексная соль – аминофторидсеребра (Ag(NH3)2F). Курс 2-3 процедуры через 7-10 дней каждые 6 месяцев. Необходимо до проведения процедуры предупредить родителей о потемнении обработанных кариозных очагов. Дети с кариесом эмали временных зубов, у которых применялся метод серебрения, должны посещать специалиста один раз в три месяца для наблюдения [1, 53, 54].

Метод инфильтрации кариеса является методом выбора при лечении начальных форм кариеса у пациентов детского возраста, применяется для минимально инвазивного лечения кариеса в стадии пятна на апроксимальных и вестибулярных поверхностях. Метод инфильтрации проводится без препарирования зубов с использованием специальных препаратов. [55, 56, 57].

Метод инфильтрации применяется для лечения кариеса эмали в стадии пятна у детей с временными и постоянными зубами с завершенными процессами минерализации (созревания) [58, 59].

Метод инфильтрации показан при лечении кариеса без образования дефекта. Данный метод подразумевает заполнение системы эмалевых пор в очагах деминерализации полимерным материалом после предварительного протравливания поверхности 15% соляной кислотой. Включает три этапа: протравливание в течение 2-6 минут, высушивание и инфильтрацию в два этапа, инфильтрирующий компонент наносится на подготовленную поверхность на 3 минуты и после полимеризации повторно на 1 минуту.

При лечении кариеса во временных зубах все этапы лечения сокращаются по времени. Протравливание проводится не так длительно, как на постоянных зубах - не более 90 секунд, время инфильтрации – 1 минута [60, 61].

После применения метода инфильтрации рекомендуется проведение курса реминерализирующей терапии (местное применение реминерализующих препаратов в области зуба - А11.07.024).

3.2 Инвазивное (хирургическое) лечение

Рекомендуется проводить инвазивное лечение пациентам детского возраста с кариесом дентина, то есть полное сошлифовывание твердых тканей зуба пораженных кариесом (препарирование) , создание условий для фиксации реставрационного материала и восстановлением коронковой части зуба. Для восстановления коронковой части зуба у детей применяются пломбировочные материалы и стандартные защитные коронки (А16.07.002.001, А16.07.002.002, А16.07.002.003, А16.07.002.004, А16.07.002.005, А16.07.002.006, А16.07.002.007, А16.07.002.008, А16.07.002.009, А16.07.002.010, А16.07.002.011, А16.07.002.012, А16.07.003, А16.07.004) [1, 47, 62, 63, 64].

Цель лечения:

- прекращение дальнейшего прогрессирования кариозного процесса;
- создание условий для надежной фиксации пломб и коронок;
- сохранение и восстановление анатомической формы пораженного кариесом зуба;
- сохранение и восстановление функциональной способности всей зубочелюстной системы;
- предупреждение развития патологических процессов и осложнений;
- повышение качества жизни пациентов;
- восстановление эстетики зубного ряда.

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 3

Комментарии.

Алгоритм оперативного лечения кариеса зубов у детей:

1. Обезболивание (по показаниям).

2. Очищение зуба от налета

3. Препарирование кариозной полости:

- *Традиционное препарирование с использованием вращающихся инструментов (боров). Традиционное препарирование кариозной полости с помощью бормашины и*

пломбирование различными материалами возможны при любой локализации кариозного поражения. Препарирование проводят осторожно, с учетом строения зубов. Недостатки метода: формирование смазанного слоя на поверхности дентина, вибрация, образование микро- и макротрещин в эмали.

- *Технология ART (atraumatic restorative treatment — атравматичное восстановительное лечение) предусматривает выскабливание кариозных тканей острыми ручными инструментами (экскаватор и эмалевый нож) и последующее пломбирование полости цементом стоматологическим стеклоиономерным (СИЦ). Преимущества: нет громких, пугающих звуков, нет вибрационного воздействия, возможность применения у детей с повышенной тревожностью. Недостатки метода: большая длительность обработки тканей зуба по сравнению с традиционным препарированием; дополнительные расходы; чаще рецидивы кариеса; метод неэффективен при кариесе эмали [65, 66].*
- *Химико-механический метод обработки кариозной полости предполагает предварительное размягчение кариозных тканей с помощью специального геля (содержит аминокислоты и гипохлорид натрия), выскабливание специальными ручными инструментами (экскаватор и эмалевый нож). Преимущества: нет громких, пугающих звуков, нет вибрационного воздействия, не образуется смазанный слой на поверхности дентина.*
- *Кинетическое препарирование – обработка кариозной полости струей порошка (оксид алюминия) и воды, на большой скорости подающейся из наконечника стоматологического воздушного. Преимущества: быстрое удаление кариозных тканей, щадящее раскрытие фиссур, отсутствие смазанного слоя после обработки. Противопоказания: дошкольный возраст ребенка, хронические заболевания дыхательных путей.*
- *Лазерное препарирование– предполагает использование для удаления твердых тканей зуба эрбиевого лазера. За счет лазерной гидрокинетики происходит абляция (испарение) твердых тканей зуба. Преимущества: отсутствие смазанного слоя, образование стерильной полости, отсутствие перегрева тканей зуба, селективное воздействие на кариозный дентин, профилактический эффект фотомодификации эмали.*

*4. Медикаментозная обработка кариозной полости. орошение растворами антисептиков (хлоргексидин** раствор 0,05% - код АТХ: D08AC02),*

5. Наложение пасты прокладочной с гидроксидом кальция в качестве лечебной прокладки (по показаниям).

6. Наложение изолирующей прокладки (по показаниям).

7. Пломбирование полости. Восстановление анатомической формы коронковой части зуба после препарирования у детей может проводиться пломбированием или стандартной защитной коронкой).

8. Шлифовка и полировка пломбы.

9. Покрытие зуба лаком стоматологическим фторирующим или гелем фторидным .

В настоящее время применяются следующие материалы для постоянного пломбирования зубов:

1) Стоматологические цементы (силикатные, силико-фосфатные и стеклоиономерные) используются для постоянного пломбирования кариозных полостей.

Используются для пломбирования кариозных полостей без окклюзионной нагрузки. Не обладают высокой прочностью и растворяются в ротовой жидкости.

Стеклоиономерные цементы связываются с зубом химически, не допуская микроподтекания. Биосовместимы, не требуют прокладок, длительно выделяют ионы фтора, за счет чего обладают профилактическими свойствами. На поверхности пломбы из стеклоиономерного цемента не образуется зубной налет. Данные материалы рентгеноконтрастны, являются наиболее предпочтительным материалом для лечения кариеса временных и постоянных зубов с незаконченными процессами минерализации [1, 67, 68, 69].

2) Композитные пломбировочные материалы (композитные пломбировочные материалы химического отверждения,материалы стоматологические пломбировочные светового отверждения)

Химические композиты обладают высокой прочностью, малой усадкой, ограниченным временем работы, используются с изолирующей прокладкой..

Светоотверждаемые композиты обладают высокой прочностью, цветостабильностью и эстетичностью.

Композиты светоотверждаемые рекомендуются в качестве пломбировочных материалов первого выбора как наиболее эффективные при пломбировании всех групп зубову детей без ограничения возраста. У детей в зубах с незаконченными процессами минерализации рекомендуется применять композитные материалы в сочетании с адгезивом для эмали и дентина самопротравливающим светового отверждения (Материалы стоматологические адгезивные самопротравливающие) или с методикой

селективного протравливания, с последующим адгезивным протоколом, включающим применение адгезива для эмали и дентина самопротравливающего светового отверждения (Материалы стоматологические адгезивные самопротравливающие) [1,70,71,72].

3) Компомерные пломбировочные материалы. Физико-механические свойства компомеров приближаются к таковым микронаполненных композиционных материалов. Данная группа материалов обладает профилактическими свойствами за счет выделения фторидов. Они могут использоваться с традиционными системами адгезивными стоматологическими(особенно при больших полостях и нагрузках) или с адгезивом для эмали и дентина самопротравливающим светового отверждения (Материалы стоматологические адгезивные самопротравливающие)..

Положительными свойствами являются: долговременное выделение фтора, высокая адгезия к тканям зуба, биосовместимость с тканями зуба, прочность и эстетичность. Компомерные материалы уступают СИЦ в выделении фтора, характеризуются более низкой износоустойчивостью в сравнении с композитами, цвет пломбы изменяется в результате водопоглащения. Применяют компомерные материалы для пломбирования всех классов полостей во временных зубах [69, 73, 74].

Коронки стоматологические стандартные временные выпускаются из нержавещией стали и диоксида циркония. Изготовленные фабричным способом стандартные коронки различного размера целесообразно применять для постоянного восстановления временных моляров и временного восстановления постоянных моляров в случае поражения более трех поверхностей коронок зубов. Применение стандартных коронок не требует включения лабораторного этапа в алгоритм их применения. При правильном применении стандартной коронки восстанавливается форма зуба и предотвращается развитие осложнений. Фиксируются на зубы с неповрежденной пульпой, снимается минимальное количество тканей [75,76,77,78,79].

Керамические вкладки обладают хорошими эстетическими свойствами. Используемая керамическая масса и стеклокерамика по твердости, модулю эластичности и коэффициенту термического расширения более совместимы с зубной эмалью, чем композитные материалы. Благодаря своим физическим свойствам керамические вкладки можно использовать для окклюзионно несущих поверхностей. Используются для восстановления постоянных зубов у детей [80, 81, 82].

Отсроченный метод лечения кариеса показан у детей раннего возраста, у детей с высокой степенью активности кариеса, при глубоком кариесе в случаях невозможности полного удаления размягченного дентина со дна кариозной полости из-за опасности

вскрытия полости зуба или в связи с неконтактностью ребенка. Цель метода — повышение минерализации дентина дна и стенок кариозной полости.

В первое посещение удаляют пораженную эмаль и кариозный дентин со стенок кариозной полости. Размягченный дентин в области дна кариозной полости в первое посещение не удаляют. На дно кариозной полости наносят лечебную прокладку (цинкоксид-эвгеноловую пасту, (пасту прокладочную с гидроксидом кальция) для бактерицидного воздействия и стимулирования выработки заместительного дентина в области дна полости зуба (одонтотропное действие),пломбируют зуб стоматологическим цементом (либо СИЦ). Через 6-8 недель удаляют временную пломбу, препарируют дно кариозной полости с целью удаления инфицированного дентина, наносят лечебный прокладочный материал на наиболее близко расположенный рог пульпы, затем накладывают изолирующую прокладку и пломбируют кариозную полость. Применение данного метода позволяет снизить риск вскрытия полости зуба при обработке дна кариозной полости, стимулировать формирование заместительного дентина в данной области, тем самым предупреждая развитие в дальнейшем пульпита [1, 83, 84, 85, 86, 87].

3.3 Иное лечение

3.3.1. Герметизация фиссур.

Рекомендуется проводить герметизацию фиссур (запечатывание фиссуры зуба герметиком - А16.07.057) пациентам детского возраста с кариесом зубов.

Герметизация фиссур, является основным этиотропным методом профилактики фиссурного кариеса [88, 89, 90, 91].

Уровень убедительности А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии. *Этот метод заключается в обтурации фиссур и других анатомических углублений здоровых зубов адгезивными материалами с целью создания барьера для внешних кариесогенных факторов (микроорганизмов и углеводов), наряду с этим снижается общий риск возникновения кариеса зубов, происходит ускорение минерализации эмали в области фиссур при применении стеклоиономерных цементов и материалов для герметизации фиссур зубов светового отверждения. Запечатывание фиссур зуба герметиком рекомендовано для временных и постоянных моляров у детей с риском развития кариеса, низким исходным уровнем минерализации фиссур, в зубах с глубокими фиссурами [88, 91, 92, 93, 94].*

Применяют два вида герметизации. Неинвазивная (простая герметизация) — изоляция фиссур герметиками с целью ограничения реальных зон риска от действия кариесогенных факторов полости рта. Инвазивная герметизация– герметизация с

предварительным расширением наиболее глубоких фиссур, а также фиссур с начальным кариозным поражением эмали [1].

При неинвазивной герметизации фиссур применяют стеклоиономерные герметики (стеклоиономерные цементы) и материалы для герметизации фиссур зубов светового отверждения.

При проведении инвазивной герметизации чаще используются композитные материалы для герметизации фиссур зубов светового отверждения. После очистки зуба расширяется вход в фиссуру с помощью боров стоматологических алмазных игловидных остроконечных (пиковидных, копьевидных боров) путем снятия твердых тканей в области стенок фиссур. После расшлифовки дно и стенки фиссуры должны быть доступны для осмотра, а твердые ткани – плотными при зондировании [1, 94].

У пациентов детского возраста с кариесом, локализующимся в области фиссур зуба, возможно применение метода профилактического пломбирования. Профилактическое пломбирование включает препарирование на жевательной поверхности моляров и премоляров небольшой кариозной полости (до 2 мм в диаметре), непосредственное ее пломбирование с помощью различных пломбировочных материалов и последующее нанесение герметика на поверхность пломбы и прилегающих к ней здоровых ямок и фиссур [95, 96, 97].

Показанием к применению метода профилактического пломбирования является кариозное поражение фиссуры моляра при условии сохранности остальных фиссур этого же зуба. Профилактическое покрытие обеспечивает дополнительную микромеханическую фиксацию пломбировочной массы на жевательной поверхности зуба, существенно снижает риск вторичного кариеса и защищает от кариеса здоровые ямки и фиссуры [1].

3.3.2. Профессиональная гигиена полости рта

Профессиональную гигиену полости рта (А16.07.051) рекомендуется проводить пациентам детского возраста с кариесом зубов, независимо от уровня стоматологической заболеваемости и состояния органов полости рта.

Удаление зубного налета, содержащего патогенную микрофлору, как основного этиологического фактора развития кариеса зубов, способствует предотвращению развития кариеса и стабилизации процесса [1, 98].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Профессиональная гигиена не является методом выбора лечения кариеса, но является этиотропной профилактикой развития кариеса. Кроме того, проведение профессиональной гигиены является одним из этапов комплексного лечения*

пациентов детского возраста с кариесом зубов и обязательным условием для хорошего отдаленного результата лечения.

Всем пациентам детского возраста с кариесом зубов целесообразно проводить обучение гигиене полости рта для более эффективного гигиенического ухода в домашних условиях и снижения риска развития кариеса в дальнейшем.

3.3.3. Применение пробиотических препаратов.

Пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется назначение биологически активных добавок с содержанием пробиотических комплексов для профилактики и комплексного лечения кариеса зубов (А25.07.001) [99, 100, 101, 102].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии.

Биологически активные добавки с содержанием пробиотических комплексов выпускаются в виде: таблеток для рассасывания, ополаскивателей для полости рта и др.

Входящий в состав биологически активных добавок с содержанием пробиотических комплексов пробиотические микроорганизмы Lactobacillus ssp. и Bifidobacterium spp. входят в состав нормальной микрофлоры полости рта, являются сахаролитиками и ферментируют углеводы, но не являются кариесогенными. Данные препараты, как правило выпускаются в жидкой форме, их механизм действия заключается в выделении в процессе жизнедеятельности кислых продуктов и бактериоцинов, увеличении секреторного IgA.

Пробиотический штамм Streptococcus salivarius M18, входящий в состав биологически активных добавок с содержанием пробиотического комплекса, производит саливарцины – антибактериальные вещества местного действия, которые способны подавлять рост возбудителей инфекций полости рта, а именно Streptococcus spp., Porphyromonas spp., Actinomyces spp., Aggregatibacter spp. Пробиотический штамм Streptococcus salivarius M18 вырабатывает ферменты декстраназу и уреазу, которые уменьшают накопление зубного налета и нейтрализуют кислотность полости рта. Данный пробиотический штамм является основой биологически активных добавок с содержанием пробиотического комплекса для профилактики кариеса в виде таблеток для рассасывания с 3 лет. Эффективность данного пробиотического комплекса доказана в исследованиях у детей дошкольного возраста и приводит к улучшению гигиенического индекса, выраженной редукцией кариеса, стабилизации его начальных форм, снижению распространенности гингивита [100, 102].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Кариес зубов относится к хроническим заболеваниям, поэтому пациентам детского возраста с кариесом зубов требуется динамическое наблюдение врача.

Кратность динамического наблюдения детей с кариесом зубов рекомендуется планировать в зависимости от возраста и интенсивности кариозного процесса [1, 103,104].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии.

Во время каждого посещения рекомендуется осуществлять следующие мероприятия:

- *контроль гигиенического состояния зубов;*
- *устранение факторов риска развития кариеса и зубочелюстных аномалий;*
- *санация полости рта;*
- *профессиональная гигиена полости рта;*
- *глубокое фторирование эмали зуба;*
- *запечатывание фиссуры зуба герметиком (временных и постоянных моляров).*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

В качестве профилактических мероприятий пациентам детского возраста с кариесом зубов рекомендуется снизить употребление легкоферментируемых сахаров, оптимизировать гигиену полости рта, проводить обучение гигиене полости рта (А13.30.007), местное применение реминерализирующих препаратов в области зуба (А11.07.024), глубокое фторирование эмали зуба (А11.07.012), запечатывание фиссур зубов герметиками (А16.07.057), проведение профессиональной гигиены полости рта и зубов (А16.07.051), применение пробиотических препаратов (А25.07.001) [1, 2, 38, 48, 88, 99, 101, 104].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии.

Профилактические мероприятия у детей с кариесом зубов должны быть комплексными, индивидуально подобранными в зависимости от риска развития кариеса и возраста ребёнка. Меры профилактики кариеса должны быть направлены на устранение микробного фактора, углеводного фактора, повышение резистентности твердых тканей зуба, повышение буферной и реминерализирующей функции слюны.

6. Организация медицинской помощи

Вид медицинской помощи: первичная медико-санитарная помощь.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Неполноценное питание и питьевая вода

Нарушения в питании и низкое содержание фторида в воде могут приводить к возникновению заболеваний, в том числе к кариесу зубов.

Наиболее вероятное кариесогенное действие отмечено при избытке легко усвояемых углеводов (сахара, глюкозы) в еде, дефиците в ней минеральных веществ, микроэлементов и витаминов, преобладание в рационе еды мягкой консистенции. Кроме того, эпидемиологическими исследованиями выявлена высокая распространенность кариеса у детей, которые употребляют воду с недостаточной концентрацией в ней фтора (менее 0,6 мг/л).

Эти факторы создают благоприятный фон, на котором легко сочетается действие различных патогенных факторов и развивается кариес [1].

7.2 Перенесенные и сопутствующие заболевания

Большинство соматических заболеваний могут сопровождаться значительной распространенностью и интенсивностью кариеса.

Общие заболевания влияют на твердые ткани зубов косвенно, посредством изменения состава слюны, объема и скорости слюноотделения, снижения уровня кариесрезистентности.

Наиболее неблагоприятное влияние общих заболеваний на зубы отмечается в период их развития, минерализации и созревания.

Таким образом, эти заболевания создают фон, на котором легко реализуются неблагоприятные местные кариесогенные факторы [1].

7.3. Пороки развития твердых тканей зубов.

Наследственные и приобретенные пороки развития твердых тканей зубов у детей сопровождаются нарушением структуры эмали и дентина, в первую очередь – нарушением минерализации эмали. У детей с пороками развития твердых тканей зубов на фоне низкой минерализации эмали кариозный процесс встречается чаще, интенсивность кариеса выше, чем у детей с нормальной структурой эмали.

Дети с системной гипоплазией эмали, несовершенным амелогенезом должны расцениваться как пациенты с высоким риском кариеса. Данные дети нуждаются в динамическом наблюдении врача-стоматолога детского и оказании лечебно-профилактической помощи. [1, 105].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Группа заболеваний или состояний кариес зубов

Код/коды по МКБ-10 К02.0, К02.1, К02.3

Нозологические формы: кариес эмали, кариес дентина, приостановившийся кариес

Вид медицинской помощи: первичная медико-санитарная помощь

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно

№	Критерии качества	Оценка выполнения	
1.	Проведен сбор анамнеза	Да □	Нет □
2.	Проведен осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов	Да □	Нет □
3.	Проведено физикальное обследование	Да □	Нет □
4.	Проведена методика витального окрашивания твердых тканей зуба при кариесе эмали	Да □	Нет □
5.	Проведено исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда при кариесе дентина	Да □	Нет □
6.	Проведен рентгенологический метод исследования в области кариозного зуба для дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом при кариесе дентина	Да □	Нет □
7.	Проведена термодиагностика зуба для дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом при кариесе дентина		
8.	Проведена электроодонтометрия в постоянном зубе для дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом при кариесе дентина	Да □	Нет □
9.	Проведена реминерализирующая терапия и фторирование при кариесе эмали и приостановившимся кариесе зубов	Да □	Нет □
10.	Проведен метод серебрения в случае его использования при лечении кариеса эмали временных зубов	Да □	Нет □
11.	Проведено препарирование и восстановление зуба пломбой при кариесе дентина	Да □	Нет □

Список литературы

1. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 960 с. – (Серия «Национальные руководства»). DOI:10.33029/9704-8915-4-DTS-2025-1-960. ISBN: 978-5-9704-8915-4
2. Declerck D, Leroy R, Martens L, Lesaffre E, Garcia-Zattera MJ, Vanden Broucke S, Debyser M, Hoppenbrouwers K. Factors associated with prevalence and severity of caries experience in preschool children [Электронный ресурс]. Community Dent Oral Epidemiol. 2008 Apr;36(2):168-78. Режим доступа: doi: 10.1111/j.1600-0528.2007.00385.x.
3. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России. Москва: МГМСУ, 2019, 302 с.
4. Кисельникова, Л.П. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3—13 лет Москвы. /Л.П. Кисельникова, Е.С. Бояркина, Т.Е. Зуева, М.В. Мирошкина, К.И. Федотов // Детская стоматология и профилактика. 2015; XIV:3(54):3-7.
5. Русакова, Е. Ю. Мониторинг стоматологической заболеваемости детского населения в Приморском крае/Е. Ю. Русакова, Л. П. Савинова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 114-117.
6. Самохина, В. И. Эпидемиологические аспекты стоматологического здоровья детей 6-12 лет, проживающем в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири / В. И. Самохина // Эндодонтия today. – 2014. – № 1. – С. 10-13.
7. Синицина, А. В. Эпидемиологическое обследование населения г. Кирова и Кировской обл. по критериям ВОЗ (2013)/ А.В. Синицина / Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний: матер. IV Рос.-Европейского конгресса по детской стоматологии. – 2015. – С. 395-397.
8. Шаймиева, Н. И. Индикаторы мониторинга стоматологического здоровья населения Республики Татарстан/ Н. И. Шаймиева // Практическая медицина. –2013. – № 4. – С. 37-41.
9. Yip K, Smales R. Oral diagnosis and treatment planning: part 2. Dental caries and assessment of risk [Электронный ресурс]. Br Dent J. 2012.Vol. 213. № 2.P. 59-66. Режим доступа: doi: 10.1038/sj.bdj.2012.615.

10. Guerrieri Aet all. Minimal intervention dentistry: part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions [Электронный ресурс]. //Br Dent J. -2012.- Vol. 213. - № 11. P. 551-7. Режим доступа: doi: 10.1038/sj.bdj.2012.1087.
11. Costa A.M., Bezzerra A.C., Fuks A.B. Assessment of the accuracy of visual examination, bite-wing radiographs and DIAGNOdent on the diagnosis of occlusal caries [Электронный ресурс]. //Eur Arch Paediatr Dent./ 2007.- Vol. 8(2).- P.118-22. Режим доступа: PMID:17555695DOI:10.1007/bf03262580.
12. Kühnisch J, Aps JK, Splieth C, Lussi A, Jablonski-Momeni A, Mendes FM, Schmalz G, Fontana M, Banerjee A, Ricketts D, Schwendicke F, Douglas G, Campus G, van der Veen M, Opdam N, Doméjean S, Martignon S, Neuhaus KW, Horner K, Huysmans MD. ORCA-EFCD consensus report on clinical recommendation for caries diagnosis. Paper I: caries lesion detection and depth assessment Электронный ресурс]. Clin Oral Investig. 2024 Mar 22;28(4):227. Режим доступа: doi: 10.1007/s00784-024-05597-3.
13. Pontes LRA et all.Clinical performance of fluorescence-based methods for detection of occlusal caries lesions in primary teeth [Электронный ресурс] . // Braz Oral Res. -2017.- Vol. 6 (31).- P. 91. Режим доступа: doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0091.
14. Mosavat F, Ahmadi E, Amirfarhangi S, Rafeie N. Evaluation of diagnostic accuracy of CBCT and intraoral radiography for proximal caries detection in the presence of different dental restoration materials [Электронный ресурс]. BMC Oral Health. 2023 Jun 23;23(1):419. Режим доступа: doi: 10.1186/s12903-023-02954-8.
15. Wenzel A. Radiographic modalities for diagnosis of caries in a historical perspective: from film to machine-intelligence supported system s[Электронный ресурс]. Dentomaxillofac Radiol. 2021 Jul 1;50(5):20210010. Режим доступа: doi: 10.1259/dmfr.20210010. Epub 2021 Mar 4.
16. Igna A, Mircioagă D, Boariu M, Stratul ȘI. A Diagnostic Insight of Dental Pulp Testing Methods in Pediatric Dentistry [Электронный ресурс]. Medicina (Kaunas). 2022 May 16;58(5):665. Режим доступа: doi: 10.3390/medicina58050665.
17. Asfour, M.A.,Millar B., Smith P. B. An assessment of the reliability of pulp testing deciduous teeth [Электронный ресурс]. Int J. Paediatr Dent. 1996. Vol. 6 (3). P. 163-166. Режим доступа: PMID:9115971DOI:10.1111/j.1365-263x.1996.tb00235.x.
18. Nagarathna C., ShakuntalaB., Jaiganesh I. Efficiency and Reliability of Thermal and Electrical Tests to Evaluate Pulp Status in Primary Teeth with Assessment of Anxiety Levels in Children [Электронный ресурс]. J. Clin Pediatr Dent.2015. Vol. 39(5). P. 447-451. Режим доступа: doi: 10.17796/1053-4628-39.5.447.

19. Macey R, Walsh T, Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Fee PA, Clarkson JE, Ricketts D. Fluorescence devices for the detection of dental caries [Электронный ресурс]. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 8;12(12):CD013811. Режим доступа: doi: 10.1002/14651858.CD013811.
20. Ko CC, Yi DH, Lee DJ, Kwon J, Garcia-Godoy F, Kwon YH. Diagnosis and staging of caries using spectral factors derived from the blue laser-induced autofluorescence spectrum [Электронный ресурс]. J Dent. 2017 Dec;67:77-83. Режим доступа: doi: 10.1016/j.jdent.2017.09.015.
21. Abogazalah N, Eckert GJ, Ando M. In vitro performance of near infrared light transillumination at 780-nm and digital radiography for detection of non-cavitated approximal caries [Электронный ресурс]. J Dent. 2017 Aug;63:44-50. Режим доступа: doi: 10.1016/j.jdent.2017.05.018.
22. Ozkan G, Guzel KGU. Clinical evaluation of near-infrared light transillumination in approximal dentin caries detection. [Электронный ресурс] //LasersMedSci. -2017.- Vol. 32(6). – P. 1417-1422. Режим доступа: doi: 10.1007/s10103-017-2265-z. Epub 2017 Jun 26.
23. Lara-Capi C, Cagetti MG, Lingström P, Lai G, Cocco F, Simark-Mattsson C, Campus G. Digital transillumination in caries detection versus radiographic and clinical methods: an in-vivo study [Электронный ресурс]. Dentomaxillofac Radiol. 2017 Apr;46(4):20160417. Режим доступа: doi: 10.1259/dmfr.20160417.
24. Melo M, Pascual A, Camps I, Del Campo Á. In vivo study of different methods for diagnosing pit and fissure caries [Электронный ресурс]. J Clin Exp Dent. 2015 Jul 1;7(3):e387-91. Режим доступа: doi: 10.4317/jced.52347.
25. NouhzadehMalekshah S, Fekrazad R, Bargrizan M, Kalhori KA.Evaluation of laser fluorescence in combination with photosensitizers for detection of demineralized lesions [Электронный ресурс]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019 Jun;26:300-305. Режим доступа: doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.03.019.
26. Oancea R, Podariu AC, Vasile L, Sava-Roşianu R, Folescu R. In vitro evaluation of laser fluorescence devices for caries detection through stereomicroscopic imaging [Электронный ресурс]. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(2):333-41. Режим доступа: PMID:23771078.
27. de Souza JF, Diniz MB, Boldieri T, Rodrigues JA, Lussi A, de Cássia Loiola Cordeiro R.In vitro performance of a pen-type laser fluorescence device and bitewing radiographs for approximal caries detection in permanent and primary teeth [Электронный ресурс].

Indian J Dent Res. 2014 Nov-Dec;25(6):702-10. Режим доступа: doi: 10.4103/0970-9290.152165.

28. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: Учебное пособие. – М.: Тонга-Принт, 2001. – 198с. ISBN 10:5-94566-001-9.
29. Green J. C., VermillionJ. K. The simplified oral hygiene index [Электронный ресурс]. J. Amer. Dent. Ass. 1964. Vol. 68, №1. P. 7-13. Режим доступа:PMID: 14076341.
30. Hertel S, Wolf A, Basche S, Viergutz G, Rupf S, Hannig M, Hannig C. Initial microbial colonization of enamel in children with different levels of caries activity: An in situ study [Электронный ресурс]. Am J Dent. 2017 Jun;30(3):171-176. Режим доступа: PMID:29178764
31. Nakas E, Zukanović A. The prevalence of cariogenic salivary micro-organisms in children of various ages [Электронный ресурс]. Bosn J Basic Med Sci. 2007 May;7(2):166-70. Режим доступа: PMID:17489755
32. Noy A. F., Fuks A. Assessment of pulps vitality for children and adolesents [Электронный ресурс]. International Journal of Paediatric Dentistry. 2010. Vol. 27(1).P. 13-16. Режим доступа: PMID:20597257.
33. Попруженко, Т. В. Профилактика кариеса зубов с использованием местных средств, содержащих фториды, кальций и фосфаты: учеб.-метод. пособие / Т. В. Попруженко, М. И. Кленовская/. - Минск: БГМУ, 2010. - 68 с.
34. Уолш, Л. Дж. Новые технологии в области реминерализующей терапии: факты, которые требуют подтверждения / Л. Дж.Уолш // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – № 2 . – С.11 - 14 .
35. Buckshey S, Anthonappa RP, King NM, Itthagarun A. Remineralizing Potential of Clinpro and Tooth Mousse Plus on Artificial Carious Lesions [Электронный ресурс]. J Clin Pediatr Dent. 2019;43(2):103-108. Режим доступа: doi: 10.17796/1053-4625-43.2.6.
36. Oliveira PR, Fonseca AB, Silva EM, Coutinho TC, Tostes MA. Remineralizing potential of CPP-ACP crèmes with and without fluoride in artificial enamel lesions [Электронный ресурс]. Aust Dent J. 2016 Mar;61(1):45-52. Режим доступа: doi: 10.1111/adj.12305.
37. Savas S., Kavrìk F., and Kucukyìlmaz E. Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods [Электронный ресурс]. J Appl Oral Sci. 2016 May-Jun; 24(3): 198–203. Режим доступа: doi: 10.1590/1678-775720150583

38. Schiffner U. [Use of fluorides for caries prevention] [Электронный ресурс]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021 Jul;64(7):830-837. Режим доступа: doi: 10.1007/s00103-021-03347-4.
39. Rošin-Grget K. et all. The cariostatic mechanisms of fluoride [Электронный ресурс].// Acta Med Acad. //2013.- Vol. 42(2). –P. 179-88. Режим доступа: doi: 10.5644/ama2006-124.85.
40. Dos Santos AP, Malta MC, de Marsillac MW, de Oliveira BH. Fluoride Varnish Applications in Preschoolers and Dental Fluorosis in Permanent Incisors: Results of a Nested-cohort Study Within a Clinical Trial[Электронный ресурс]. Pediatr Dent. 2016 Oct 15;38(5):414-418.Режим доступа: PMID:28206898.
41. Twetman S, Stecksén-Blicks C. Urinary Fluoride Excretion after a Single Application of Fluoride Varnish in Preschool Children [Электронный ресурс]. Oral Health Prev Dent. 2018;16(4):351-354. Режим доступа: doi: 10.3290/j.ohpd.a40959.
42. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, Beltrán-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA, Hujoel PP, Iafolla T, Kohn W, Kumar J, Levy SM, Tinanoff N, Wright JT, Zero D, Aravamudhan K, Frantsve-Hawley J, Meyer DM.Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Topical Fluoride Caries Preventive Agents [Электронный ресурс]. J Am Dent Assoc. 2013 Nov;144(11):1279-91. Режим доступа: doi: 10.14219/jada.archive.2013.0057.
43. Majithia U, Venkataraghavan K, Choudhary P, Trivedi K, Shah S, Virda M.Comparative evaluation of application of different fluoride varnishes on artificial early enamel lesion: An in vitro study [Электронный ресурс]. Indian J Dent Res. 2016 Sep-Oct;27(5):521-527. Режим доступа: doi: 10.4103/0970-9290.195642.
44. Mohammadi TM, Hajizamani A, Hajizamani HR, Abolghasemi B.Fluoride varnish effect on preventing dental caries in a sample of 3-6 years old children [Электронный ресурс]. J Int Oral Health. 2015 Jan;7(1):30-5. Режим доступа: PMID:25709364PMCID:PMC4336657
45. Virupaxi SG, Roshan NM, Poornima P, Nagaveni NB, Neena IE, Bharath KP. Comparative Evaluation of Longevity of Fluoride Release From three Different Fluoride Varnishes - An Invitro Study [Электронный ресурс]. J Clin Diagn Res. 2016 Aug;10(8):ZC33-6. Режим доступа: doi: 10.7860/JCDR/2016/19209.8242.
46. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD

policy document [Электронный ресурс]. Eur Arch Paediatr Dent. 2019 Dec;20(6):507-516. Режим доступа: doi: 10.1007/s40368-019-00464-2.

47. Featherstone JDB, Crystal YO, Alston P, Chaffee BW, Doméjean S, Rechmann P, Zhan L, Ramos-Gomez F. Evidence-Based Caries Management for All Ages-Practical Guidelines [Электронный ресурс]. Front Oral Health. 2021 Apr 27;2:657518. Режим доступа: doi: 10.3389/froh.2021.657518. eCollection 2021.
48. Mishra P. et all. Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: A systematic review [Электронный ресурс]. //Dent Res J (Isfahan). -2017.- Vol. 14(3).-P. 169-176. Режим доступа: doi: 10.4103/1735-3327.208766.
49. Gao SS. Zhao IS, Duffin S, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH.Revitalising Silver Nitrate for Caries Management [Электронный ресурс]. Int J Environ Res Public Health. 2018. Vol. 15(1). P. 80. Режим доступа: doi: 10.3390/ijerph15010080.
50. Zaffarano L, Salerno C, Campus G, Cirio S, Balian A, Karanxha L, Cagetti MG. Silver Diamine Fluoride (SDF) Efficacy in Arresting Cavitated Caries Lesions in Primary Molars: A Systematic Review and Metanalysis [Электронный ресурс]. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 9;19(19):12917. Электронный ресурс] doi: 10.3390/ijerph191912917.
51. Surendranath P, Krishnappa S, Srinath S. Silver Diamine Fluoride in Preventing Caries: A Review of Current Trends [Электронный ресурс]. Int J Clin Pediatr Dent. 2022;15(Suppl 2):S247-S251. Режим доступа: doi: 10.5005/jp-journals-10005-2167.
52. Richards D. The effectiveness of silver diamine fluoride in arresting caries. [Электронный ресурс] //Evid Based Dent. 2017.Vol. 18(3).P. 70. Режимдоступа: doi: 10.1038/sj.ebd.6401250.
53. Кисельникова, Л.П. Кариес временных зубов у детей раннего возраста: обоснование этиопатогенетических подходов к профилактическому лечению /Л.П. Кисельникова, Т.Е. Зуева, О.А. Кружалова и др. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. -№2. – С. 19-22.;
54. Маслак Е..Е. Современные концепции лечения кариеса молочных зубов у детей раннего возраста / Е..Е. Маслак, А.С. Радионова, М.Л. Яновская и др. // Клиническая стоматология. – 2015. - №3. – С.4-8.
55. Markowitz K., Carey K. Assessing the Appearance and Fluorescence of Resin-Infiltrated White Spot Lesions With Caries Detection Devices [Электронный ресурс].// Oper Dent. -2018.- Vol. 43(1). P. 10-18. Режим доступа: doi: 10.2341/16-153-L.

56. Doméjean S.,Ducamp R., Léger S., Holmgren C. Resin infiltration of non-cavitated caries lesions: a systematic review [Электронный ресурс]. Med Princ Pract. 2015.Vol. 24(3). P. 216-21. Режим доступа: doi: 10.1159/000371709. Epub 2015 Feb 6.
57. Manoharan V, Arun Kumar S, Arumugam SB, Anand V, Krishnamoorthy S, Methippara JJ. Is Resin Infiltration a Microinvasive Approach to White Lesions of Calcified Tooth Structures?: A Systemic Review [Электронный ресурс]. Int J Clin Pediatr Dent. 2019 Jan-Feb;12(1):53-58. Режим доступа: doi: 10.5005/jp-journals-10005-1579.
58. Cebula M, Göstemeyer G, Krois J, Pitchika V, Paris S, Schwendicke F, Effenberger S. Resin Infiltration of Non-Cavitated Proximal Caries Lesions in Primary and Permanent Teeth: A Systematic Review and Scenario Analysis of Randomized Controlled Trials [Электронный ресурс]. J Clin Med. 2023 Jan 16;12(2):727. doi: 10.3390/jcm12020727.
59. Swamy DF, Barretto ES, Mallikarjun SB., Dessai SSR. In vitro Evaluation of Resin Infiltrant Penetration into White Spot Lesions of Deciduous Molars [Электронный ресурс]. J Clin Diagn Res. 2017 Sep; 11(9): ZC71–ZC74. Режим доступа: doi: 10.7860/JCDR/2017/28146.10599.
60. Paris S, Soviero VM, Seddig S, Meyer-Lueckel H. Penetration depths of an infiltrant into proximal caries lesions in primary molars after different application times in vitro [Электронный ресурс]. Int J Paediatr Dent. 2012 Sep;22(5):349-55. Режим доступа: doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01204.x.
61. Soviero VM, Paris S, Leal SC, Azevedo RB, Meyer-Lueckel H. Ex vivo evaluation of cariesinfiltration after different application times in primary molars [Электронный ресурс]. Caries Res. . 2013; 47 (2):110-16. Режим доступа: doi: 10.1159/000345065
62. Schmoeckel J, Gorseta K, Splieth CH, Juric H. How to Intervene in the Caries Process: Early Childhood Caries - A Systematic Review [Электронный ресурс]. Caries Res. 2020;54(2):102-112. Режим доступа: doi: 10.1159/000504335. Epub 2020 Jan 7.
63. Santamaría RM, Abudrya MH, Gül G, Mourad MS, Gomez GF, Zandona AGF. How to Intervene in the Caries Process: Dentin Caries in Primary Teeth [Электронный ресурс]. Caries Res. 2020;54(4):306-323. doi: 10.1159/000508899.
64. Терехова Т.Н., Кленовская М.И., Мельникова Е.И., Шаковец Н.В., Наумович Д.Н., Чернявская Н.Д. Клиническая эффективность лечения кариеса несформированных постоянных зубов у детей с различной вероятностью его развития Стоматология детского возраста и профилактика. 2020. Т. 20. № 1 (73). С. 42-47.

65. Dorri M., Martinez-Zapata MJ, Walsh T, Marinho VC, Sheiham Deceased A, Zaror C.Atraumatic restorative treatment versus conventional restorative treatment for managing dental caries [Электронный ресурс]. Cochrane Database Syst Rev.2017.№ 12. Режим доступа: doi: 10.1002/14651858.CD008072.pub2.
66. Luisa de Brito A. P.,Isabel Cristina O., Clarissa Calil B., Ana Flávia Bissoto C., José Carlos Pettorossi I., Daniela Prócida R.One year Survival Rate of Ketac Molar versus Vitro Molar for Occlusoproximal ART Restorations: a RCT [Электронный ресурс]. Braz Oral Res. 2017.№ 31.P. 88. Режим доступа: doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0088.
67. Ge KX, Quock R, Chu CH, Yu OY. The preventive effect of glass ionomer cement restorations on secondary caries formation: A systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс]. Dent Mater. 2023 Dec;39(12):e1-e17. Режим доступа: doi: 10.1016/j.dental.2023.10.008. Epub 2023 Oct 12.
68. Sidhu SK, Nicholson JW. Review Glass-Ionomer Cements for Clinical Dentistry [Электронный ресурс]. J Funct Biomater. 2016 Jun 28;7(3):16. doi: 10.3390/jfb7030016.
69. Mousavinasab SM, Meyers I. Fluoride release by glass ionomer cements, compomer and giomer [Электронный ресурс]. Dent Res J (Isfahan). 2009 Fall;6(2):75-81. Режим доступа: PMID:21528035PMCID:PMC3075459.
70. Pitchika V, Metz I, Rothmaier K, Crispin A, Hickel R, Bücher K, Kühnisch J. Comparison of different protocols for performing adhesive restorations in primary teeth-a retrospective clinical study [Электронный ресурс]. J Adhes Dent 2016;18:447-53.Режим доступа: doi: 10.3290/j.jad.a36893.
71. Pires CW, Pedrotti D, Lenzi TL, Soares FZM, Ziegelmann PK, Rocha RO. Is there a best conventional material for restoring posterior primary teeth? A network meta-analysis [Электронный ресурс]. Braz Oral Res. 2018 Mar 1;32:e10. Режим доступа: doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0010. Review.
72. Pinto Gdos S, Oliveira LJ, Romano AR, Schardosim LR, Bonow ML, Pacce M, Correa MB, Demarco FF, Torriani DD. Longevity of posterior restorations in primary teeth: results from a paediatric dental clinic [Электронный ресурс]. J Dent. 2014 Oct;42(10):1248-54. Режим доступа: doi: 10.1016/j.jdent.2014.08.005. Epub 2014 Aug 20.
73. Lazaridou D, Belli R, Krämer N, Petschelt A, Lohbauer U. Dental materials for primary dentition: are they suitable for occlusal restorations? A two-body wear study [Электронный ресурс]. Eur Arch Paediatr Dent. 2015 Apr;16(2):165-72. Режим доступа: doi: 10.1007/s40368-014-0151-y.

74. Lennon AM, Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Approximal caries development in surfaces in contact with fluoride-releasing and non-fluoride-releasing restorative materials: an in situ study [Электронный ресурс]. Eur J Oral Sci. 2007 Dec;115(6):497-501. Режим доступа: PMID:18028059DOI:10.1111/j.1600-0722.2007.00495.x
75. Owais AI, Al-Battah AH, Abu Alhaija ES. Changes in occlusal bite force following placement of preformed metal crowns on primary molars in 4-6 years old children: a 6 months' follow-up pilot study [Электронный ресурс]. Eur Arch Paediatr Dent. 2019 Feb;20(1):9-14. Режим доступа: doi: 10.1007/s40368-018-0370-8.
76. Maupomé G, Yepes JF, Galloway M, Tang Q, Eckert GJ, Downey T, Vinson L. Survival analysis of metal crowns versus restorations in primary mandibular molars [Электронный ресурс]. J Am Dent Assoc. 2017 Oct;148(10):760-766. Режим доступа: doi: 10.1016/j.adaj.2017.06.009.
77. Innes NP, Ricketts D, Chong LY, Keightley AJ, Lamont T, Santamaria RM. Preformed crowns for decayed primary molar teeth [Электронный ресурс]. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 31;(12):CD005512. Режим доступа: doi: 10.1002/14651858.CD005512.pub3. Review.
78. Donly KJ, Sasa I, Contreras CI, Mendez MJC. Prospective Randomized Clinical Trial of Primary Molar Crowns: 24-Month Results [Электронный ресурс]. Pediatr Dent. 2018 Jul 15;40(4):253-258. Режим доступа: PMID:30345963.
79. Lopez-Loverich AM, Garcia MM, Donly KJ. Retrospective Study of Retention of Stainless Steel Crowns and Pre-veneered Crowns on Primary Anterior Teeth [Электронный ресурс]. Pediatr Dent. 2015 Nov-Dec;37(7):530-4. Режим доступа: PMID:26883611.
80. Лебеденко, И.Ю. Сравнительное клиническое исследование состояния прямых композитных реставраций и керамических вкладок, изготовленных по технологии CEREC 3 у детей. / И.Ю. Лебеденко, Л.П. Кисельникова, М.А. Ковальчук, Т.П. Плюхина, И.В.Мастерова //Российская стоматология. - 2013. - Т. 6. - № 4. - С. 65-69.
81. Кисельникова, Л.П. Клиническая и лабораторная оценка эффективности применения прямых композитных реставраций и керамических вкладок, изготовленных на аппарате CEREC 3, у детей. / Л.П. Кисельникова, М.А. Ковальчук, И.В. Мастерова, Т.П. Плюхина, И.Ю. Лебеденко // Российский стоматологический журнал. - 2013. - № 4. - С. 32-35.
82. Олесов, Е.Е. Керамические коронковые вкладки как альтернатива замещения дефектов боковых зубов светоотверждаемыми композитами. / Е.Е. Олесов, Т.Н.

Новоземцева, В.Э. Тихонов, В.Н. Олесова, О.С. Каганова // Клиническая практика. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 23-27.

83. Мирсалихова Ф.Л. Отсроченное пломбирование при кариесе постоянных зубов у детей с несформированными корнями. / Ф.Л. Мирсалихова // Клиническая стоматология. - 2018. - № 1 (85). - С. 4-7.
84. Gurcan AT, Seymen F. Clinical and radiographic evaluation of indirect pulp capping with three different materials: a 2-year follow-up study [Электронный ресурс]. Eur J Paediatr Dent. 2019 Jun;20(2):105-110. Режим доступа: doi: 10.23804/ejpd.2019.20.02.04.
85. Boddeda KR, Rani CR, V Vanga NR, Chandrabhatla SK. Comparative evaluation of biodentine, 2% chlorhexidine with RMGIC and calcium hydroxide asindirect materials in primary molars: An study [Электронный ресурс]. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2019 Jan-Mar;37(1):60-66. Режим доступа: doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_213_17.
86. Alsadat FA, El-Housseiny AA, Alamoudi NM, Alnowaiser AM. Conservative treatment for deep carious lesions in primary and young permanent teeth [Электронный ресурс]. Niger J Clin Pract. 2018 Dec;21(12):1549-1556. Режим доступа: doi: 10.4103/njcp.njcp_202_18. Review.
87. Hashem D, Mannocci F, Patel S, Manoharan A, Watson TF, Banerjee A. Evaluation of the efficacy of calcium silicate vs. glass ionomer cement indirect pulp cappingand restoration assessment criteria: a randomised controlled clinical trial-2-year results [Электронный ресурс]. Clin Oral Investig. 2019 Apr;23(4):1931-1939. Режим доступа: doi: 10.1007/s00784-018-2638-0. Epub 2018 Sep 19.
88. Deery C. Strong evidence for the effectiveness of resin based sealants [Электронный ресурс]. Evid Based Dent. 2013 Sep;14(3):69-70. doi: 10.1038/sj.ebd.6400945
89. Mohanraj M, Prabhu R, Thomas E, Kumar S. Comparative Evaluation of Hydrophobic and Hydrophilic Resin-based Sealants: A Clinical Study [Электронный ресурс]. J Contemp Dent Pract. 2019 Jul 1;20(7):812-817. Режим доступа: PMID: 31597801
90. Kashbour W, Gupta P, Worthington HV, Boyers D. Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents [Электронный ресурс]. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 4;11(11):CD003067. Режим доступа: doi: 10.1002/14651858.CD003067.pub5.
91. Baseggio W, Naufel FS, Davidoff DC, Nahsan FP, Flury S, Rodrigues JA. Caries-preventive efficacy and retention of a resin-modified glass ionomer cement and a resin-based fissure sealant: a 3-year split-mouth randomised clinical trial [Электронный ресурс]. Oral Health Prev Dent. 2010;8(3):261-8. Режим доступа: PMID:20848004.

92. Kühnisch J, Mansmann U, Heinrich-Weltzien R, Hickel R. Longevity of materials for pit and fissure sealing--results from a meta-analysis [Электронный ресурс]. Dent Mater. 2012 Mar;28(3):298-303.Режим доступа: doi: 10.1016/j.dental.2011.11.002.
93. Mickenautsch S, Yengopal V. Caries-preventive effect of glass ionomer and resin-based fissure sealants on permanent teeth: An update of systematic review evidence [Электронный ресурс]. BMC Res Notes. 2011 Jan 28;4:22. Режим доступа: doi: 10.1186/1756-0500-4-22
94. Gunjal S, Nagesh L, Raju HG. Comparative evaluation of marginal integrity of glass ionomer and resin based fissure sealants using invasive and non-invasive techniques: an in vitro study [Электронный ресурс]. Indian J Dent Res. 2012 May-Jun;23(3):320-5. Режим доступа: doi: 10.4103/0970-9290.102214
95. Бояркина, Е.С. Клинико-лабораторное обоснование выбора пломбировочного материала в рамках проведения консервативной адгезивной реставрации при лечении кариеса фиссур. / Е.С. Бояркина, И.Я. Поюровская, Л.П. Кисельникова, Ф.С. Русанов // Институт стоматологии. 2009. № 3 (44). С. 78-79.
96. Дрожжина, В.А. Электронно-микроскопический анализ адаптации герметиков и профилактических пломб на первых постоянных молярах через 10 лет после проведения лечебно-профилактических мероприятий. / В.А. Дрожжина, О.В. Рыбальченко, А.Г. Петрова // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2008. - Т. 7. - № 4 (27). - С. 25-28.
97. Ёраков, Ф.М. Эффективность малоинвазивного профилактического пломбирования кариеса зубов в зависимости от эмалевой резистентности. / Ф.М. Ёраков, Г.Г. Ашуров //Научно-практический журнал ТИППМК. - 2011. - № 2. - С. 44-47.
98. Романовская В.Н., Кисельникова Л.П., Зуева Т.Е. Характеристика изменений поверхности эмали зубов после применения различных методов удаления зубных отложений у лиц разного возраста (in vitro). Стоматология. 2018. Т. 97. № 6-2. С. 38.
99. Pierro F.D., Zanvit A., Nobili P., Risso P., Fornaini C. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with Streptococcus salivarius M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. Clin Cosmet Investig Dent. 2015 Oct 3:7:107-13. doi: 10.2147/CCIDE.S93066.
100. Benic G.Z, Farella M., Morgan X.C., Viswam J., Heng N.C., Cannon R.D., L. Mei Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. J Breath Res. 2019 May 31;13(3):036010. doi: 10.1088/1752-7163/ab1c81.

101. Homayouni Rad A, Pourjafar H, Mirzakhani E. A comprehensive review of the application of probiotics and postbiotics in oral health. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Mar 8;13:1120995. doi: 10.3389/fcimb.2023.1120995.

102. Царев В.Н., Тома Э.И., Кисельникова Л.П., Подпорин М.С. Динамика основных параметров микробиоты полости рта у детей дошкольного возраста с кариесом зубов на фоне длительного применения пробиотика. Институт стоматологии. 2022. № 2 (95). С. 25-27.

103. Маслак, Е.Е. Распространенность кариеса зубов и современные направления профилактики кариеса / Е.Е. Маслак // Медицинский алфавит. – 2015. - №2. – С.8-9;

104. Tinanoff N, Coll JA, Dhar V, Maas WR, Chhibber S, Zokaei L. Evidence-based Update of Pediatric Dental Restorative Procedures: Preventive Strategies [Электронный ресурс]. J Clin Pediatr Dent. 2015 Spring;39(3):193-7. Режим доступа: doi: 10.

105. Ожгихина Н.В. Пороки развития твердых тканей зубов у детей: этиология, клиические проявления, лечение, профилактика. – Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМА.- 2011. – 36с.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Кисельникова Лариса Петровна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
2. **Зуева Татьяна Евгеньевна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
3. **Васильева Наталия Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
4. **Маланчук Ирина Игоревна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
5. **Маслак Елена Ефимовна,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
6. **Ожгихина Наталья Владленовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России.
7. **Ворожцова Людмила Ивановна**, главный врач Филиал № 4 АНО «Объединение «Стоматология» города Екатеринбурга (г. Екатеринбург).
8. **Шевченко Максим Александрович** кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
9. **Дахнова Анна Дмитриевна,** старший лаборант кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-стоматологи детские

2. Врачи-стоматологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Источник доказательств
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Источник доказательств
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Источник доказательств
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или

	удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций – механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2003 г. N620 «Об утверждении протоколов «Ведения детей, страдающих стоматологическими заболеваниями».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 ноября 2012 г. N 910н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями».

Приложение А3.1. Перечень медицинских услуг для диагностики и лечения кариеса зубов

(из Приказа Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. №804 н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»)

Таблица 1. Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
B01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный

B01.064.004	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный
B04.064.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского
B04.064.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского
B01.064.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный
B01.066.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда первичный
B01.064.002	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога повторный
B01.066.002	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда повторный
B04.065.005	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога
B04.065.006	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога
B01.065.003	Прием (осмотр, консультация) зубного врача первичный
B01.065.004	Прием (осмотр, консультация) зубного врача повторный
B04.065.003	Диспансерный прием (осмотр, консультация) зубного врача
B04.065.004	Профилактический прием (осмотр, консультация) зубного врача
A01.07.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии полости рта
A01.07.002	Визуальное исследование при патологии полости рта
A01.07.005	Внешний осмотр челюстно-лицевой области

Таблица 2. Инструментальная диагностика

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
A02.07.001	Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов
A02.07.002	Исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда
A02.07.006	Определение прикуса
A02.07.007	Перкуссия зубов
A03.07.001	Люминесцентная стоматоскопия
A03.07.002	Транслюминесцентная стоматоскопия
A06.07.003	Прицельная внутриротовая контактная рентгенография
A06.07.004	Ортопантомография
A06.07.010	Радиовизиография челюстно-лицевой области
A06.07.007	Внутриротовая рентгенография в прикус
A06.07.001	Панорамная рентгенография верхней челюсти

A06.07.002	Панорамная рентгенография нижней челюсти
A06.07.008	Рентгенография верхней челюсти в косой проекции
A06.07.009	Рентгенография нижней челюсти в боковой проекции
A06.07.013	Компьютерная томография челюстно-лицевой области
A05.07.001	Электроодонтометрия

Таблица 3. Иная диагностика

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
A12.07.001	Витальное окрашивание твердых тканей зуба
A12.07.003	Определение индексов гигиены полости рта
A02.07.005	Термодиагностика зуба

Таблица 4. Консервативное лечение

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
A11.07.012	Глубокое фторирование твердых тканей зубов
A11.07.023	Применение метода серебрения зуба
A11.07.024	Местное применение реминерализующих препаратов в области зуба
A16.07.082	Сошлифовывание твердых тканей зуба

Таблица 5. Оперативное лечение

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
B01.003.004.002	Проводниковая анестезия
B01.003.004.004	Аппликационная анестезия
B01.003.004.005	Инфильтрационная анестезия
A16.07.002	Восстановление зуба пломбой
A16.07.002.001	Восстановление зуба пломбой I, II, III, V, VI класс по Блэку с использованием стоматологических цементов
A16.07.002.002	Восстановление зуба пломбой I, II, III, V, VI класс по Блэку с использованием материалов химического отверждения
A16.07.002.003	Восстановление зуба пломбой с нарушением контактного пункта II, III класс по Блэку с использованием стоматологических цементов
A16.07.002.004	Восстановление зуба пломбой с нарушением контактного пункта II, III класс по Блэку с использованием материалов химического отверждения
A16.07.002.005	Восстановление зуба пломбой IV класс по Блэку с использованием стеклоиномерных цементов

A16.07.002.006	Восстановление зуба пломбой IV класс по Блэку с использованием материалов химического отверждения
A16.07.002.007	Восстановление зуба пломбой из амальгамы I, V класс по Блэку
A16.07.002.008	Восстановление зуба пломбой из амальгамы II класс по Блэку
A16.07.002.009	Наложение временной пломбы
A16.07.002.010	Восстановление зуба пломбой I, V, VI класс по Блэку с использованием материалов из фотополимеров
A16.07.002.011	Восстановление зуба пломбой с нарушением контактного пункта II, III класс по Блэку с использованием материалов из фотополимеров
A16.07.002.012	Восстановление зуба пломбой IV класс по Блэку с использованием материалов из фотополимеров
A16.07.003	Восстановление зуба вкладками, виниром, полукоронкой
A16.07.004	Восстановление зуба коронкой

Таблица 6. Иное лечение

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги
A13.30.007	Обучение гигиене полости рта
A13.30.007.001	Обучение гигиене полости рта у ребенка
A16.07.051	Профессиональная гигиена полости рта и зубов
A16.07.057	Запечатывание фиссуры зуба герметиком
A25.07.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях полости рта и зубов
A25.07.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях полости рта и зубов

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Кариес эмали

Нозологическая форма: кариес эмали

Стадия: стадия "белого (мелового) пятна" (начальный кариес)

Код по МКБ-10: К02.0

1.1. Диагностические мероприятия:

1.1.1. Сбор жалоб и анамнеза

1.1.2. Внешний осмотр челюстно-лицевой области

1.1.3. Осмотр полости рта с помощью инструментов

1.1.4. Перкуссия зуба

1.1.5. Определение прикуса

1.1.6. Витальное окрашивание твердых тканей зуба

1.1.7. Транслюминесцентная стоматоскопия

1.1.8. Люминесцентная стоматоскопия

1.2. Лечение.

1.2.1. Обучение гигиене полости рта

1.2.2. Контролируемая чистка зубов

1.2.3. Профессиональная гигиена полости рта и зубов

1.2.4. Местное применение реминерализирующих препаратов в области зуба

1.2.5. Фторирование твердых тканей зубов

1.2.6. Применение метода серебрения зуба

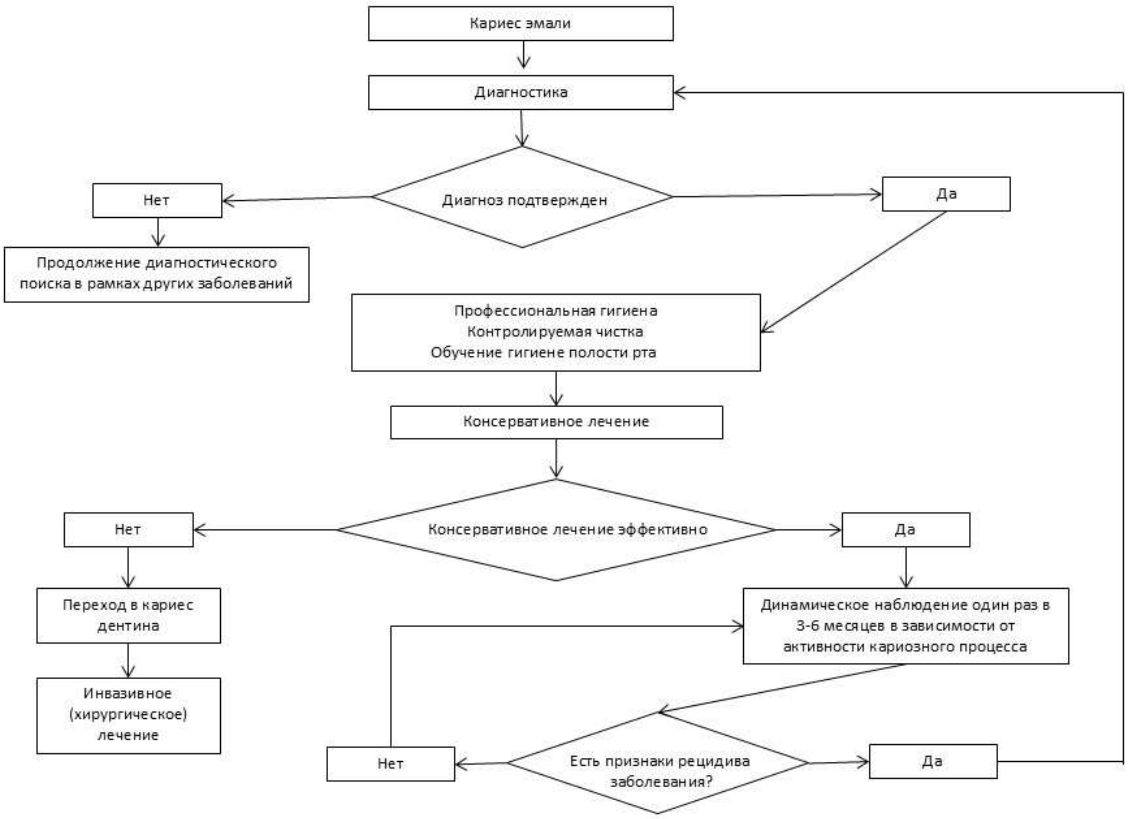
1.2.7. Запечатывание фиссур зубов материалом для герметизации фиссур зубов светового отверждения или стеклоиономерным цементов(при необходимости)

1.2.8. Назначение диетической терапии при заболеваниях полости рта и зубов

1.3. Рекомендации.

1.3.1. Пациенты с кариесом эмали в стадии пятна должны посещать специалиста один раз в полгода для наблюдения, профилактических осмотров, гигиенических мероприятий.

1.3.2. Требования к диетической терапии и ограничениям в приеме кариесогенных продуктов. После завершения каждой лечебной процедуры рекомендуется не принимать пищу и не полоскать рот в течение 2 ч. Ограничение потребления пищевых продуктов и напитков с низкими значениями pH (соки, тонизирующие напитки, йогурты) и тщательное полоскание рта после их приема. Ограничение пребывания углеводов во рту (сосательные, жевательные конфеты). Тщательная гигиена полости рта после завтрака и перед ночным сном. Дополнительная информация для пациента и членов его семьи (См. Приложение 4).



2. Кариес дентина.

Нозологическая форма: кариес дентина

Стадия: любая

Код по МКБ-10: К02.1

2.1. Диагностические мероприятия:

2.1.1. Сбор жалоб и анамнеза.

2.1.2. Внешний осмотр челюстно-лицевой области

2.1.3. Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов

2.1.4. Исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда

2.1.4. Термодиагностика зуба

2.1.5. Перкуссия зуба

2.1.6. Электроодонтометрия

2.1.7. Определение прикуса

2.1.8. Комплекс исследований для диагностики состояния зубочелюстной системы с помощью методов и средств лучевой визуализации.

2.2. Лечение.

2.2.1. Обучение гигиене полости рта

2.2.2. Контролируемая чистка зубов

2.2.3. Профессиональная гигиена полости рта и зубов

2.2.4. Препарирование кариозной полости.

2.2.5. Медикаментозная обработка кариозной полости

2.2.6. Пломбирование кариозной полости.

2.2.7. Полирование, шлифование пломбы

2.2.8. Восстановление зуба стандартной защитной коронкой (по показаниям).

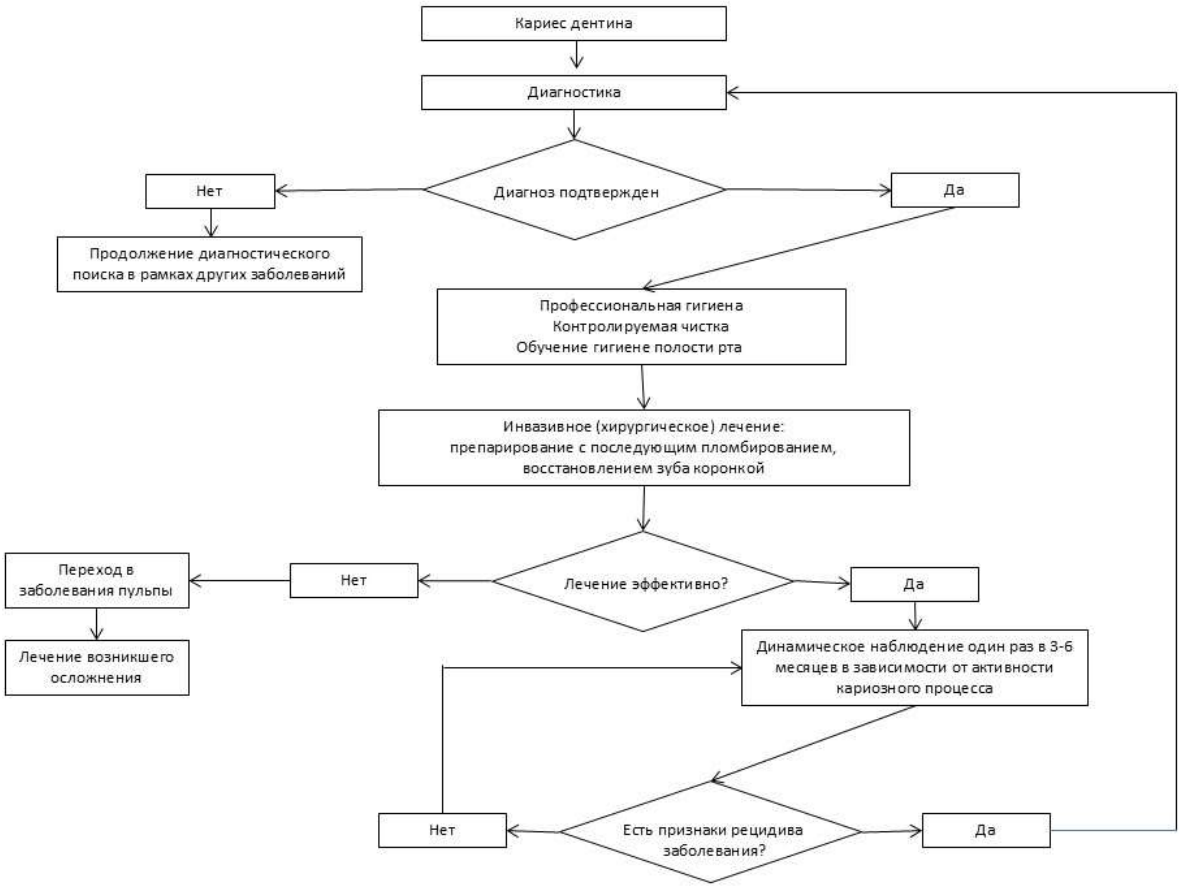
2.2.9. Назначение диетической терапии при заболеваниях полости рта и зубов

2.3. Рекомендации.

2.3.1. Пациенты с кариесом дентина должны посещать специалиста один раз в полгода для наблюдения, профилактических осмотров, гигиенических мероприятий.

2.3.2. Рекомендуется принимать пищу после проведенного лечения в течения 2 часов.

2.3.3. Требования к диетической терапии и ограничениям в приеме кариесогенных продуктов. Ограничение потребления пищевых продуктов и напитков с низкими значениями pH (соки, тонизирующие напитки, йогурты) и тщательное полоскание рта после их приема. Ограничение пребывания углеводов во рту (сосательные, жевательные конфеты). Тщательная гигиена полости рта после завтрака и перед ночным сном. Дополнительная информация для пациента и членов его семьи (См. Приложение 4).



Приложение В. Информация для пациентов

1. Зубы необходимо чистить зубной щеткой с пастой два раза в день. После еды следует полоскать рот для удаления остатков пищи.

2. Для чистки межзубных промежутков можно использовать зубные нити (флоссы) после обучения их применению и по рекомендации врача-стоматолога.

3. При возникновении кровоточивости при чистке зубов нельзя прекращать гигиенические процедуры. Если кровоточивость не проходит в течение 3—4 дней, необходимо обратиться к врачу.

4. Если после пломбирования и окончания действия анестезии пломба мешает смыканию зубов, то необходимо в ближайшее время обратиться к лечащему врачу.

5. При наличии пломб из композитных материалов не следует принимать пищу, содержащую естественные и искусственные красители (например: чернику, чай, кофе и т. п.), в течение первых суток после пломбирования зуба.

6. Возможно временное появление боли (повышенной чувствительности) в запломбированном зубе во время приема и пережевывания пищи. Если указанные симптомы не проходят в течение 1—2 недель, необходимо обратиться к врачу-стоматологу детскому.

7. При возникновении в зубе резкой боли необходимо как можно быстрее обратиться к лечащему врачу-стоматологу детскому.

8. Во избежание сколов пломбы и прилегающих к пломбе твердых тканей зуба не рекомендуется принимать и пережевывать очень жесткую пищу (например: орехи, сухари), откусывать от больших кусков (например: от цельного яблока).

9. Раз в полгода следует посещать врача-стоматолога детского для проведения профилактических осмотров.

Приложение Г1-ГN.

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применимо.

Утверждено:
Российское Общество Ангиологов и сосудистых хирургов,
Председатель,
Академик РАН

Белов Ю.В.

м.п.

Утверждено:
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)
Президент АССХ,
академик РАН

Бокерия Л.А.

м.п.

Утверждено:
Российское общество хирургов
Президент,
Президент РОХ,
Академик РАН

Шабунин А.В.

м.п.

Утверждено
Российское научное общество специалистов по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению
Президент,
академик РАН

Алекян Б.Г.

м.п.

Клинические рекомендации

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I70.0; I70.8; I73.8; I79.2; I79.8; E14.5; E13.5.

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **2025 (не реже 1 раза в 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов

Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России

При участии:

- **Российское общество хирургов**
- **Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению**

Оглавление

Список сокращений 2

Термины и определения 4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 11

2.1 Жалобы и анамнез 11

2.2. Физикальное обследование 12

2.3. Лабораторные диагностические исследования 13

2.4. Инструментальные диагностические исследования 13

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 16

3.1. Хирургическое лечение 16

3.2. Консервативное лечение 44

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 45

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 46

6. Организация оказания медицинской помощи 53

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 53

Критерии оценки качества медицинской помощи 56

Список литературы 57

Приложение А1: Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 72

Приложение А2: Методология разработки клинических рекомендаций 76

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 78

Приложение Б: Алгоритмы действий врача 79

Приложение В: Информация для пациента 81

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 82

Ключевые слова

Критическая ишемия нижних конечностей

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

Сахарный диабет

Трофические изменения

Эндоваскулярные вмешательства

Шунтирование

Клинические рекомендации

Список сокращений

КИНК	Критическая ишемия нижней конечности
ПХ	Перемежающаяся хромота
СДС	Синдром диабетической стопы
УДД	Уровень достоверности доказательств
УУР	Уровень убедительности рекомендаций
IDSA	Американское общество инфекционных заболеваний
ОБА	Общая бедренная артерия
ПкА	Подколенная артерия
АТС	Артерия тыла стопы
ЗББА	Задняя большеберцовая артерия
СД	Сахарный диабет
ДС	Дуплексное сканирование
КТАГ	Компьютерно-томографическая ангиография (*Компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической области*)
МРАГ	Магнитно-резонансная ангиография (*Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область)*)
АГ	Ангиография (*Ангиография артерий нижней конечности прямая*)

ПАД	Пальцевое артериальное давление (*Измерение артериального давления на периферических артериях*)
ТКО	Транскутанная оксиметрия (*Определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)*)
ЧНК	Чрескожное напряжение кислорода (*Чрескожный мониторинг парциального давления кислорода*)
ХБП	Хроническая болезнь почек
VQI	Vascular Quality Initiative (Инициатива по контролю качества сосудистых вмешательств)
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КТК-ФРК	Компьютерно-томографическая коронарография + измерение фракционного резерва коронарного кровотока
ГДС	Гастродуоденоскопия (*Эзофагогастродуоденоскопия*)
ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ASA	Американское общество анестезиологов
NSQIP	Национальная программа повышения качества хирургической помощи в США
ESC	Европейское общество кардиологов
ESA	Европейское общество анестезиологов
АБШ	Аортобедренное шунтирование (*Аорто-глубокобедренное шунтирование*)
АББШ	Аортобедренное бифуркационное шунтирование (*Аорто-бедренное бифуркационное шунтирование*)
ОПА	Общая подвздошная артерия
TASC	Трансатлантический консенсус по лечению ишемии нижних конечностей
БВЛ	Баллонный катетер, выделяющий лекарство (катетер дилатационный баллонный с лекарственным покрытием)
ПБА	Поверхностная бедренная артерия
ПкА	Подколенная артерия
БПС	Бедренно-подколенный сегмент
БПШ	Бедренно-подколенное шунтирование (А16.12.038.006)
ПТФЭ	Политетрафторэтилен (протезы кровеносных сосудов из политетрафторэтилена, протез кровеносного сосуда синтетический***)
ПЭАЭ	Полузакрытая эндартерэктомия (А16.12.008 *эндартерэктомия*)
GLASS	Единая анатомическая классификация поражения артерий конечности
НИСК	Нежелательные ишемические события со стороны конечности
МА	Механическая атеротромбэктомия (*Эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная*)
ЛА	Лазерная атерэктомия (*Эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная*)
МБА	Малоберцовая артерия
СВЛ	Стент, выделяющий лекарство (стенты периферические с лекарственным покрытием)
ртАП	Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Ферментные препараты, код по АТХ B01AD)

ХО	Хирургическая обработка (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*)
ПСЭ	Симпатэктомия поясничная
СНС	Спинальная нейростимуляция (*имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов*)
ПГЕ1	Простагландин Е1
ПГИ2	Простагландин И2
АСК	Ацетилсалициловая кислота**
ДААТ	Двойная антиагрегантная терапия
АВК	Антагонисты витамина К
МНО	Международное нормализованное отношение
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс (*Скрининг-исследование риска заболеваний артерий нижних конечностей с помощью системы с автоматическим измерением систолического артериального давления и расчетом лодыжечно-плечевого индекса*)

Термины и определения

Критическая ишемия нижней конечности - длительно существующее клиническое состояние, характеризующееся нарушением проходимости магистральных артерий нижней конечности при наличии болей в нижней конечности в состоянии покоя и/или трофического дефекта тканей конечности.

Доказательная медицина - надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание - возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Инструментальная диагностика - диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход - любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Клиническое исследование - любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения,

метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами.

Лабораторная диагностика - совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций – коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Состояние – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Симптом – признак какого-либо заболевания, статистически значимое отклонение того или иного показателя от границ его нормальных величин или возникновение качественно нового, не свойственного здоровому организму явления.

Синдром – устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Стент, выделяющий лекарство (стенты периферические с лекарственным покрытием, стент для бедренной артерии выделяющий лекарственное средство***) – стент для периферических артерий, из структур которого в течение определенного времени после установки выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее профилактике/замедлению повторного стенозирования.

Тезис-рекомендация – положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Хирургическая (открытая) реваскуляризация (Формирование сосудистого анастомоза магистральной артерии) – метод коррекции гемодинамических значимых изменений артериального сегмента конечности, при котором обязательным является разъединение и соединение тканей в ходе хирургической операции.

Рентгенэндоваскулярная реваскуляризация (Эндоваскулярная реконструкция стенки сосуда) – восстановление кровотока в стенозированном участке артериального русла конечности с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает транслюминальную баллонную ангиопластику, стентирование и современные инновационные технологии.

Гибридное вмешательство (формирование сосудистого анастомоза магистральной артерии + эндоваскулярная реконструкция стенки сосуда) – сочетание хирургического и рентенэндоваскулярного методов с целью реваскуляризации различных сегментов артериального русла конечности пациента в рамках одного клинического эпизода.

Условно-радикальная хирургическая обработка (Хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) – первичное хирургическое вмешательство в зоне трофических и инфекционно-воспалительных изменений, целью которого является купирование острого инфекционного воспаления в тканях конечности и/или удаление основной массы некротизированных тканей на всю глубину поражения (вскрытие и дренирование гнойно-некротического очага, некрэктомия, малая ампутация).

Дебридмент (Хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) – удаление поверхностно расположенных мертвых тканей в краях язвы или ампутационной раны, ее очищение от плотного эксудата и гиперкератоза с целью ускорения эпителизации трофического или ампутационного дефекта.

Первичная антитромботическая профилактика - предотвращение развития атеротромботических осложнений, протекающих в форме острой ишемии или хронической критической ишемии конечности, у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без клинических симптомов артериальной ишемии или в стадии перемежающейся хромоты.

Вторичная антитромботическая профилактика - предотвращение развития артериальных тромботических осложнений в зоне артериальной реконструкции в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Сосудистая (мультидисциплинарная) команда – совокупность специалистов различного профиля, участвующих в принятии решений относительно тактики ведения пациента с критической ишемией нижней конечности, в рамках одного клинического эпизода.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Критическая ишемия нижней конечности – длительно существующее (более 2 недель) клиническое состояние, характеризующееся нарушением проходимости магистральных артерий нижней конечности при наличии болей в нижней конечности в состоянии покоя и/или трофического дефекта тканей нижней конечности.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Спектр возможных причин развития КИНК включает в себя заболевания и патологические состояния, приводящие к нарушению проходимости артерий нижних конечностей: атеросклероз, тромбоэмболию, тромбоз, артериит, аневризматическое расширение артерии, а также рестеноз и тромботические осложнения реконструкций, выполняемых на артериях конечности по поводу артериальной недостаточности.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным крупнейших национальных регистров [1,2], заболеваемость КИНК достигает 150 новых случаев на 100.000 населения в год. Altin S. с соавт. проанализировали результаты 1.276.745 госпитализаций по поводу КИНК в США в период с 2012 по 2015 год. Доля пациентов мужского пола составила 61%. В 29% наблюдений возраст пациентов составил менее 66 лет, в 56% случаев 66-85 лет, еще 15% пациентов были старше 85 лет. Сопутствующая патологи у 79% больных была представлена артериальной гипертензией (АГ), у 69% - сахарным диабетом (СД), у 46% - ишемической болезнью сердца (ИБС). Курение в анамнезе выявлено у 36%.[1] Поскольку в структуре причин развития КИНК доминирующее место занимает облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК), основные статистически значимые факторы риска КИНК соответствуют таковым для ОАСНК и включают в себя курение, СД, АГ и гиперхолестеринемию [3].

Среди возможных причин КИНК есть и другие, гораздо более редкие облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, факторы риска развития которых отличаются от таковых при атеросклеротическом поражении. Так, основным фактором риска облитерирующего тромбоангиита (болезни Бюргера) считают курение [4].

Облитерирующий аорто-артериит (болезнь Такаясу) – аутоиммунное воспалительное заболевание крупных и средних артерий, чаще возникающее у женщин (82,9-87,5% наблюдений) в возрасте 16-40 лет (медианный возраст развития болезни 30,2-40,1) [5,6]. По данным Ortiz-Fernandez с соавт., некоторые аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) статистически связаны с повышенным риском развития данной болезни.

Помимо облитерирующих заболеваний, к развитию КИНК приводят и тромботические артериальные осложнения. Клинически они чаще всего манифестируют как острая ишемия конечности, однако у ряда пациентов с течением времени трансформируются в хроническую артериальную недостаточность. К ним относят артериальную эмболию вследствие фибрилляции предсердий, тромбоз ранее выполненной артериальной реконструкции, а также парадоксальную эмболию через дефект межпредсердной перегородки при флеботромбозах [7]. К редким причинам тромботической окклюзии артерий нижних конечностей относят также тромбоз аневризмы подколенной артерии, которая чаще формируется у курильщиков, пациентов с артериальной гипертензией и аневризматическим расширением артерий других бассейнов [8].

Наконец, некоторые виды коагулопатий, в частности коагулопатия при новой коронавирусной инфекции COVID19, также входят в эту группу механизмов развития КИНК. [9]

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Синдром КИНК имеет в своей основе широкий спектр заболеваний и медицинских состояний. Ниже перечислены возможные варианты кодирования этих нозологических форм согласно Международной классификации болезней (версия 10):

I70.0 – Атеросклероз аорты

I70.8 – Атеросклероз других артерий

I73.8 – Другие уточненные болезни периферических сосудов

I79.2 – Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках

I79.8 – Другие поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках

E13.5 – Другие уточненные формы сахарного диабета с нарушениями периферического кровообращения

E14.5 – Сахарный диабет неуточненный с нарушениями периферического кровообращения

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Понятие КИНК соответствует 3 и 4 стадиям хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по классификации Покровского-Фонтейна и включает в себя пациентов с болями покоя, а также больных с трофическими или инфекционно-воспалительными изменениями тканей конечности. При этом трофические и инфекционно-воспалительные изменения могут носить спровоцированный характер, т.е. возникать в результате микротравматизации с прогрессирующей инфекцией стопы [3,10,11]. Важно отметить, что в клиническом отношении КИНК редко является финальной частью единого континуума нарушений артериального кровообращения в конечности и изначально формируется как отдельная нозологическая форма. Так, развитию КИНК редко предшествует продолжительный анамнез перемежающейся хромоты (ПХ) [12]. В отличие от пациентов с ПХ, больные КИНК даже при условии успешной реваскуляризации конечности (переключение магистральных артерий) имеют гораздо более тяжелый прогноз в отношении периоперационных осложнений и отдаленной выживаемости, чем пациенты с ПХ [12,13]. Напротив, при ПХ жалобы обычно имеют стабильный характер в течение многих лет и лишь в отдельных случаях заболевание прогрессируют до КИНК [14]. Пациенты с ПХ имеют значительно более благоприятный профиль периоперационных осложнений, а также отдаленных результатов, чем больные КИНК [12–14].

В лечении КИНК (в отличие от ПХ) существует целый пласт проблем, связанных с наличием инфекционно-некротических изменений на конечности, необходимостью выполнения малых и высоких ампутаций (ампутация нижней конечности), применением реконструктивно-пластических операций (переключение магистральных артерий) с целью закрытия трофического дефекта тканей. В связи с этим, целесообразно в практических целях отделить классификацию КИНК от перемежающейся хромоты.

Удобной в практическом отношении представляется простая бинарная клиническая классификация, основанная на классификации Фонтейна-Покровского (см. приложение Г1) и включающая в себя две стадии КИНК:

1. Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) 3 стадии: постоянный болевой синдром в конечности без трофических нарушений (дефектов тканей);

2. Хроническая артериальная недостаточность 4 стадии: КИНК с трофическими нарушениями тканей пораженной конечности.

Также может использоваться классификация Rutherford, в которой ХАН 3 стадии соответствует II степени или 4 категории ишемии, а ХАН 3 стадии – III-IV степени и 5-6 категории ишемии (см. приложение Г1).

Для количественной оценки риска высокой ампутации (ампутация нижней конечности) и срочности реваскуляризации конечности (переключение магистральных артерий) может использоваться классификация WIfI (см. приложение Г4). В практическом отношении ее использование позволяет выработать диверсифицированный подход к маршрутизации больных КИНК в ситуациях, когда подобный подход может быть реализован.

Безусловно, каждая из этих клинических категорий заключает в себе большое число вариантов поражения артерий, трофических дефектов конечности, уровней периоперационного риска, а, следовательно, и алгоритмов действия сосудистой команды. Однако, с позиции регулирования и материального обеспечения медицинской помощи эти группы больных предстают двумя отдельными множествами. Ведь именно появление трофических расстройств статистически сопряжено с увеличением тяжести сопутствующих заболеваний, рисков осложнений, стоимости лечения и влечет за собой целый комплекс изменений в медицинской тактике, являясь тем фактором, который наиболее кардинально влияет на всю совокупность лечебных мероприятий при КИНК [15–17].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с определением, этиопатогенезом и предложенной классификацией КИНК, ее ключевыми клиническими проявлениями являются боли покоя и/или наличие трофического дефекта тканей дистальнее уровня нарушения проходимости магистральных артерий конечности.

Классические характеристики болевого синдрома при КИНК – боль возникает в состоянии покоя, чаще имеет постоянный характер, обычно локализована в области пальцев или плюсны (либо в области трофического дефекта при его наличии), усиливается при придании конечности горизонтального или возвышенного положения, а также в ночное время, заметно ослабевает (но не исчезает) при опускании стопы вниз [12,18,19]. При КИНК без трофических изменений ишемическая боль покоя является основным симптомом и присутствует в 100% случаев. В этой же стадии могут возникать и другие характерные

симптомы КИНК: похолодание и онемение стопы, а также гиперемия стопы, которая может иметь оттенок цианоза, уменьшается или исчезает при придании конечности возвышенного положения (т.н. позиционная гиперемия) [19].

Трофические изменения при КИНК в подавляющем большинстве случаев расположены дистальнее уровня голеностопного сустава, [19,20] могут быть множественными, чаще всего возникают в области пальцев и плюсны, [17,21] имеют поверхностный (язва) или глубокий (некроз, гангрена, абсцесс, флегмона, остеомиелит) характер, сопровождаются более или менее выраженным перифокальным инфекционным воспалением, в тяжелых случаях присоединяются признаки системной воспалительной реакции.

Важно отметить, что наличие КИНК с трофическими изменениями не всегда сочетается с заметной болью покоя, в особенности при синдроме диабетической стопы (СДС). [21] В этой же подгруппе пациентов дефект тканей нередко носит спровоцированный характер, т.е. является следствием микротравмы (краем ногтевой пластины, плохо подобранной обувью, инородным телом, например, швейной иглой, воздействием высокой температуры и пр.), которая остается незамеченной из-за снижения тактильной, болевой и температурной чувствительности стопы на фоне диабетической нейропатии [22].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза:

Диагноз устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, физикального обследования и инструментальных методов обследований (ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, прямая ангиография артерий нижних конечностей).

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** проводить подробный опрос пациента для уточнения жалоб, анамнеза, наличия факторов риска (*сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии*) у всех пациентов с КИНК [7, 10, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Основными жалобами при КИНК являются боли и наличие трофических изменений в дистальных отделах конечности, особенности которых подробно описаны выше (глава V, п. 6). Важно отметить, что, при отсутствии своевременной квалифицированной помощи, время от момента возникновения первых симптомов КИНК до начала хирургического лечения обычно не превышает* 6 *месяцев.* [23]

При сборе анамнеза и жалоб при сосудистой патологии важно обратить внимание на наличие типичных для КИНК факторов риска и сопутствующих заболеваний (см. главу V, п. 3), выполнявшиеся ранее артериальные реконструкции (переключение магистральных артерий), сопутствующую медикаментозную терапию, в особенности антиагрегантами и антикоагулянтами (антитромботические средства, код по АТХ: B01A).

В остальных аспектах опрос пациента с КИНК проводится по общим принципам клинической медицины.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проводить общий осмотр (визуальное исследование при сосудистой патологии) и физикальное обследование каждого пациента с КИНК в соответствии с принципами клинической медицины [12, 20, 44, 172]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В литературе отсутствуют качественные научные данные, касающиеся методологии общего клинического осмотра пациентов с КИНК. В связи с этим рекомендуется проводить осмотр* (*визуальное исследование при сосудистой патологии*) *и обследование в соответствии с общими принципами клинической медицины*.

- **Рекомендуется** оценивать местный статус конечности, включая ее осмотр и пальпацию (*визуальное исследование при сосудистой патологии, пальпация при сосудистой патологии*) [3, 12, 24–26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Оценка местного статуса должна включать в себя осмотр и пальпацию конечности (визуальное исследование при сосудистой патологии, пальпация при сосудистой патологии). При осмотре оценивают цвет кожных покровов, наличие трофических изменений, позиционной гиперемии, отека. При пальпации определяют температуру конечности, пульсацию артерий, оценивают признаки наличия гнойно-некротического очага* [3, 12, 24–26].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** формировать план лабораторной диагностики в соответствии с общими принципами клинической медицины и индивидуальными особенностями пациента с КИНК [7, 10, 31, 44, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В литературе отсутствуют качественные научные данные, касающиеся методологии лабораторной диагностики пациентов с КИНК. В связи с этим рекомендуется формировать план лабораторной диагностики в соответствии с общими принципами клинической медицины и индивидуальными особенностями пациента с КИНК.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ультразвукового дуплексного сканирования (*ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей*) в качестве первичного метода сосудистой визуализации у пациентов с клиническими признаками КИНК [3, 10, 31, 44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Дуплексное сканирование (ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей) является неинвазивным и наиболее доступным из всех существующих методов визуализации артерий конечности при КИНК с целью выявления в них гемодинамически значимых изменений.* [3] *Для подтверждения диагноза КИНК целесообразно провести измерение лодыжечного давления* [3,10]

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность использования альтернативных методов диагностики нарушений артериального кровообращения (*транскутанная оксиметрия - определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия), измерение пальцевого артериального давления (измерение артериального давления на периферических артериях*) в конечности в сомнительных ситуациях (отсутствие соответствия данных визуального исследования при сосудистой патологии и пальпации при сосудистой патологии с данными ультразвуковой допплерографии сосудов (артерий и вен) нижних конечностей) [3, 10, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Подтвердить диагноз КИНК в сомнительных случаях помогает измерение пальцевого артериального давления (ПАД, измерение артериального давления на периферических артериях) и транскутанная оксиметрия (ТКО, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия))* [27]. *При этом признаками ишемического характера болей считают уровень ПАД ниже 30 мм рт. ст. и чрескожного напряжения кислорода (ЧНК) также менее 30 мм рт. ст.* [3]. *При КИНК с трофическими изменениями даже более высокие показатели ЛАД, ПАД и ЧНК не исключают наличие угрозы потери конечности* [10].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения неинвазивных (ДС, КТАГ, МРАГ) (*ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей, магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область))*, а при их отсутствии – инвазивных (АГ) (*ангиография артерий нижней конечности прямая*) исследований артерий при планировании реваскуляризации конечности у пациентов с подтвержденным диагнозом КИНК [28–33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Существующие методы сосудистой визуализации при КИНК - ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС), компьютерно-томографическая ангиография (КТАГ), прямая контрастная ангиография (АГ) и магнито-резонансная ангиография (МРАГ) (ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей, магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область)) - обладают высокой чувствительностью и специфичностью* [28–33].

- Перед выполнением шунтирующей реконструкции бедренно-подколенного сегмента (*бедренно-подколенное шунтирование*) с использованием аутовенозного кондуита **рекомендуется** выполнить маркировку подкожных вен, (*ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей*) которые предполагается использовать в ходе операции [3, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Для оценки качества и диаметра подкожных вен перед шунтирующим вмешательством (бедренно-подколенное шунтирование) авторы рекомендуют выполнять ультразвуковое сканирование (ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей) с маркировкой хода вены на поверхности кожи.*[3,34] *По данным регистра VQI, маркировка вены перед шунтирующей реконструкцией (бедренно-подколенное шунтирование) при КИНК выполнялась в 40-84% наблюдений* [35].

- У пациентов с КИНК **рекомендуется** определять показания к обследованию других артериальных бассейнов (коронарного, мозгового), (*A04.10.002.003 Эхокардиография с фармакологической нагрузкой, A04.10.002.004 Эхокардиография с физической нагрузкой, A06.10.006 Коронарография, A06.12.004 Ангиография сонной артерии избирательная)* к функциональному исследованию сердечно-сосудистой системы, а также других органов и системы в соответствии с общими принципами клинической медицины, рекомендациями профильных сообществ и с учетом экспертного мнения соответствующих специалистов мультидисциплинарной сосудистой команды [3, 44, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** рутинное выполнение коронарной визуализации (*A06.10.006 Коронарография*) всем пациентам при отсутствии показаний (симптомов ишемии миокарда) перед реваскуляризацией нижних конечностей по поводу КИНК [3, 44, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Сопутствующее поражение коронарных артерий часто встречается у пациентов с КИНК* [36, 37]. *Превентивная реваскуляризация коронарных артерий (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, коронарное шунтирование на работающем сердце без использования искусственного кровообращения) у пациентов с КИНК, по некоторым данным, улучшает выживаемость в отдаленном периоде, но не влияет на периоперационный риск тяжелых осложнений* [36, 38, 39].

- **Не рекомендуется** рутинный скрининг эрозивно-язвенного поражения (*эзофагогастродуоденоскопия*) слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с КИНК при отсутствии показаний согласно рекомендациям профильного гастроэнтерологического сообщества [44, 47, 235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Данные о частоте эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ ограничены. Их возможная роль в развитии периоперационных геморрагических осложнений не подтверждается исследованиями* [40,41] .

- **Не рекомендуется** рутинный скрининг стеноокклюзирующего поражения БЦА (*дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий*) у пациентов с КИНК [3, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *У пациентов с КИНК часто находят сопутствующее ассимптомное атеросклеротическое поражение сонных артерий.*[42, 43] *В литературе отсутствуют данные, подтверждающих эффективность предоперационного скрининга атеросклероза (дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий) сонных артерий и обоснованность превентивной реваскуляризации каротидного бассейна (эндартерэктомия каротидная, транслюминальная баллонная ангиопластика внутренней сонной артерии со стентированием) у пациентов обсуждаемой категории.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение пациентов с КИНК должно преследовать одну или несколько целей:

1. Купирование или постепенный регресс основных клинических проявлений КИНК – болей покоя и трофического дефекта тканей конечности;
2. Сохранение максимально опороспособной и функционально полноценной конечности с учетом возможного протезирования ее сегментов;

3. Устранение угрозы жизни пациента, обусловленной наличием инфекционно-воспалительного очага в тканях пораженной конечности.

Основным методом лечения КИНК сегодня остается хирургический [3,44]. *В зависимости от клинической ситуации, это лечение может преследовать одну или несколько целей:*

1. *Купирование или постепенный регресс основных клинических проявлений КИНК – болей покоя и трофического дефекта тканей конечности.*
2. *Сохранение максимально опороспособной и функционально полноценной конечности с учетом возможного протезирования ее сегментов;*
3. *Устранение угрозы жизни пациента, обусловленной наличием инфекционно-воспалительного очага в тканях пораженной конечности.*

Спектр хирургических вмешательств, направленных на достижение этих целей, можно разделить на четыре группы:

1. Реваскуляризация (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени);

2. Хирургическая обработка зоны трофических и инфекционно-воспалительных изменений в ишемизированном сегменте конечности (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) - вскрытие и дренирование гнойно-некротического очага (вскрытие флегмоны (абсцесса) стопы (голени), некрэктомия, малая ампутация (экзартикуляция пальца стопы), «туалет раны» (дебридмент), мероприятия по разгрузке стопы;

3. Реконструктивно-пластические вмешательства, направленные на закрытие дефекта тканей конечности (аутодермопластика);

4. Высокая ампутация конечности (ампутация нижней конечности).

- **Рекомендуется** вопрос о срочности хирургического лечения решать с привлечением врачей-специалистов (врач-сердечно-сосудистый хирург, врач-хирург) с учетом особенностей клинической картины заболевания согласно классификации тяжести хронической ишемии нижней конечности (см. приложение Г1) [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *У значительной части пациентов с КИНК увеличение продолжительности догоспитального и внутригоспитального предоперационного периода может нести угрозу потери конечности.*[45,46] *Опубликованные исследования не позволяют установить какие-либо универсальные временные рамки для оказания хирургической помощи при КИНК.*

- Решение о выполнении хирургического вмешательства *(тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени)* при КИНК **рекомендуется** принимать индивидуально, с учетом клинической картины, наличия ограничений к проведению различных хирургических манипуляций, а также интересов пациента на основании концепции информированного согласия [3, 12, 44, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *По данным международных согласительных документов, наличие у пациента клинических признаков КИНК или рестеноза/реокклюзии в зоне артериальной реконструкции, выполненной ранее по поводу КИНК, являются показанием к хирургическому лечению (тромбэндартерэктомии, бедренно-подколенному шунтированию, баллонной ангиопластики подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонной ангиопластики со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механической реканализации, баллонной ангиопластики со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени)*[3]. *Доступные в литературе международные рекомендации и согласительные документы, касающиеся лечения КИНК, никак не определяют возможные противопоказания к хирургическому вмешательству* [3, 12, 44, 47].

- Пациентам со стеноокклюзирующим поражением аорты и подвздошных артерий **рекомендуется** выполнение артериальной реконструкции аорто-подвздошного сегмента открытым или эндоваскулярным методом *(тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика подколенной*

артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени). Выбор метода вмешательства осуществляется с учётом клинической стадии хронической ишемии нижней конечности по классификациям Fontaine, А.В. Покровского и Rutherford (Приложение Г1), а также анатомического характера поражения по классификациям TASC II (Приложение Г2) и GLASS (Приложение Г3) [3, 12, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Открытые реконструкции аорто-подвздошного сегмента (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) изучены наиболее детально и характеризуются высокой проходимостью в отдаленном послеоперационном периоде при низком уровне периоперационной летальности.*[48,49] *Эндоваскулярные вмешательства обеспечивают более низкую периоперационную летальность и оптимальный отдаленный результат при относительно коротких и неокклюзирующих поражениях данной области артериального русла.*[50] *В международных согласительных документах открытые реконструкции (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) рассматриваются как метод выбора при протяженных и окклюзирующих поражениях, в том числе с вовлечением брюшной аорты и общей бедренной артерии, в то время как эндоваскулярным вмешательствам (баллонная ангиопластика подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) отдается предпочтение при относительно локальных, чаще неокклюзирующих изменениях данного артериального сегмента (см. классификации TASC II и GLASS в приложении Г2).*[12] *Качественных сравнительных исследований открытых и эндоваскулярных методик (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) реконструкции аорто-подвздошного сегмента в литературе найти не удается* [51–55].

- При выполнении эндоваскулярной реконструкции аорто-подвздошного сегмента *(баллонная ангиопластика подколенной артерии и магистральных артерий голени, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени)* у пациентов с тромботической окклюзией подвздошных артерий, аорто-бедренного, подвздошно-бедренного или экстранатомического шунта **рекомендуется** рассмотреть возможность использования устройств механической ротационной тромбэктомии/атерэктомии (катетер для эмболэктомии/ система для тромбэктомии) с целью эффективной реваскуляризации пораженного сегмента.[51–53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *По данным ретроспективных когортных исследований, механическая ротационная тромбэктомия/ атерэктомия (механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) – эффективный и безопасный метод внутрисосудистой реваскуляризации окклюзий подвздошных артерий при остром или подостром тромбозе. В большинстве случаев применяется в сочетании с другими эндоваскулярными методиками (баллонная ангиопластика, стентирование) (баллонная ангиопластика подвздошной артерии)* [51–53].

- У пациентов со стеноокклюзирующим поражением общей бедренной артерии без гемодинамически значимых изменений подвздошных артерий **рекомендуется** рассмотреть открытую эндартерэктомию как предпочтительный метод реконструкции (*тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий*) [56-62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *У пациентов с КИНК нередко встречается гемодинамически значимое поражение общей бедренной артерии (ОБА), требующее реконструкции.*[54,55] *Открытая эндартерэктомия (тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий) из ОБА обеспечивает высокую отдаленную проходимость (более 90%) даже через 5-7 лет.*[56–58] *Отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств на ОБА (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии)*

практически не изучены на таких сроках, при этом подавляющее большинство пациентов в опубликованных исследованиях эндоваскулярных вмешательств на этом сегменте имели не окклюзирующее, а стенотическое поражение [59–62].

- При наличии противопоказаний или ограничений к выполнению открытой реконструкции общей бедренной артерии (*тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий*) **рекомендуется** рассмотреть возможность использования эндоваскулярных методов: баллонной ангиопластики (в том числе баллонным катетером, выделяющим лекарство), стентирования, направленной атерэктомии (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, в том числе с катетером баллонным дилатационным с лекарственным покрытием для чрескожной транслюминальной ангиопластики периферических сосудов*) [3, 12, 59-63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Эндоваскулярная коррекция гемодинамически значимых поражений общей бедренной артерии (ОБА) (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) активно применяется многими коллективами как альтернативна открытой реконструкции (тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий, бедренно-подколенное шунтирование)* [63]. *Подавляющее большинство пациентов в опубликованных исследованиях эндоваскулярных вмешательств на этом сегменте имели не окклюзирующее, а стенотическое поражение.*[59–62] *Результаты рандомизированных сравнительных исследований эндоваскулярных и открытых вмешательств (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии,тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий, бедренно-подколенное шунтирование) на ОБА противоречивы, использованные в них виды эндоваскулярных устройств недоступны сегодня в клинической практике* [61,62]. *В международных согласительных документах предпочтение эндоваскулярному методу (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) отдается при наличии противопоказаний или ограничений к выполнению открытой реконструкции (тромбэмболэктомия из подвздошных и бедренных артерий, бедренно-подколенное шунтирование)* [3, 12].

- При поражениях бедренно-подколенного сегмента **рекомендуется** выполнять открытые или эндоваскулярные реконструкции *(тромбэмболэктомия из*

подвздошных и бедренных артерий, бедренно-подколенное шунтирование или баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) с выбором вида реваскуляризации членами сосудистой команды в зависимости от клинической ситуации согласно классификации поражений артерий нижних конечностей TASC II (см. приложение Г2) [35, 63-78].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Открытые реконструкции (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) чаще применяются при протяженных и окклюзирующих поражениях бедренно-подколенного сегмента (БПС), эндоваскулярные (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) – при относительно коротких, чаще неокклюзирующих изменениях.*[35, 63–66] *К основным факторам, негативно влияющим на отдаленный результат эндоваскулярных интервенций (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) в этой зоне, относят изменения путей оттока, тип поражения (при лечении окклюзий и диффузных поражений результаты хуже, чем при устранении локальных стенозов), степень кальциноза артерии и стадию ишемии (КИНК или ПХ).*[67–72] *В международных согласительных документах открытые реконструкции (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) рассматриваются как метод выбора при протяженных и окклюзирующих поражениях, в том числе с вовлечением трифуркации подколенной артерии, в то время как эндоваскулярным вмешательствам (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) отдается предпочтение при относительно коротких, локальных, чаще неокклюзирующих изменениях данного артериального сегмента (см. классификацию TASC II в приложении Г2). Данные рандомизированных сравнительных исследований открытых и эндоваскулярных вмешательств (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) у пациентов с гемодинамически значимыми изменениями БПС противоречивы, доля пациентов с КИНК в них неоднородна, критерии выбора в пользу того или иного подхода к реваскуляризации не определены* [73–78] .

- При выборе кондуита для шунтирующего вмешательства (*бедренно-подколенное шунтирование*) на бедренно-подколенном сегменте **рекомендуется** отдавать предпочтение аутовенозному шунту из большой подкожной вены, при ее отсутствии или непригодности для использования в качестве кондуита рекомендуется

использовать альтернативные аутологичные подкожные вены (малая подкожная вена, вены верхних конечностей), синтетический сосудистый протез (протез кровеносного сосуда синтетический***), полузакрытую эндартерэктомию (*эндартерэктомия с пластикой магистральных сосудов*) или сосудистый аллотрансплантат [35, 64, 76-78].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Результаты качественных сравнительных исследований свидетельствуют о том, что отдаленная проходимость аутовенозных БПШ выше, чем синтетических (протез кровеносного сосуда синтетический***) [79, 80]. При отсутствии у пациента большой подкожной вены применяют альтернативные *аутовенозные кондуиты – малую подкожную вену, вены верхней конечности, в том числе с формированием шунта из нескольких – двух, трех, иногда четырех – аутовенозных фрагментов.*[81–85] *По данным рандомизированного исследования BEST-CLI, большая подкожная вена адекватного диаметра является более предпочтительным кондуитом при инфраингвинальном шунтировании (бедренно-подколенное шунтирование) при КИНК, чем альтернативные кондуиты (аутовенозные или синтетические* (*протез кровеносного сосуда синтетический***))* [78]. *Ряд авторов в качестве альтернативы аутологичному венозному кондуиту успешно используют сосудистый аллотрансплантат* [86, 87].

Некоторые авторы при отсутствии аутовенозного материала выполняют реконструкцию БПС с помощью полузакрытой эндартерэктомии (тромбэндартерэктомия) (ПЭАЭ). В рандомизированном исследовании в смешанной группе пациентов (23% КИНК, 77% ПХ) тромбэндартерэктомия не уступала по отдаленным результатам шунтирующим реконструкциям (бедренно-подколенное шунтирование). Суб-анализ в подгруппе КИНК не проводился.[88] *По данным рандомизированного исследования Saaya с соавт., ПЭАЭ (тромбэндартерэктомия) и стентирование (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии) при окклюзиях ПБА обеспечивали практически одинаковую проходимость через 1 год после вмешательства (82% и 83%, p>0,05), однако через 4 года этот показатель был достоверно выше в группе ПЭАЭ (тромбэндартерэктомия) (46% и 28%, p=0,04)* [89]

- При эндоваскулярной реконструкции бедренно-подколенного сегмента *(баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии)* **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения баллонной ангиопластики (*баллонная ангиопластика периферической артерии*) со стентированием или без

имплантации стента, с использованием баллонов и/или стентов, выделяющих лекарство (катетер баллонный дилатационный с лекарственным покрытием для чрескожной транслюминальной ангиопластики периферических сосудов, стенты периферические с лекарственным покрытием), стент-графтов (протезы-стенты сосудистые), эндоваскулярной атеротромбэктомии (*механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) [55, 65, 90, 91, 92, 93].

Для баллонной ангиопластики со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонной ангиопластики периферической артерии Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Для механической реканализации, баллонной ангиопластики со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Баллонная ангиопластика* (*баллонная ангиопластика периферической артерии*) *при поражениях БПС эффективно применяется как изолированный способ реваскуляризации, так и в сочетании с имплантацией внутрисосудистых устройств – стентов, стент-графтов (стенты периферические с лекарственным покрытием, протезы-стенты сосудистые)* [35,55,65,90]. *При относительно коротких стенозах и окклюзиях ПБА и ПкА отдаленные результаты баллонной ангиопластики (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) не уступают результатам стентирования (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) при условии получения удовлетворительного ангиографического результата* [91,92]. *При протяженных поражениях БПС использование стент-графтов (протезы-стенты сосудистые*) *обеспечивает более высокую проходимость реконструкции по сравнению со стентированием обычными стентами (стенты периферические с лекарственным покрытием*) [93].

Баллонные катетеры и стенты, выделяющие лекарство (цитостатик), (катетер дилятационный баллонный с лекарственным покрытием, стенты периферические с лекарственным покрытием) широко применяются при эндовазальных вмешательствах, ангиопластике (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) на БПС и обеспечивают более высокую отдаленную

проходимость в сравнении с баллонами без покрытия (катетер баллонный дилатационный для чрескожной транслюминальной ангиопластики) при относительно коротких поражениях [90, 94–98]. *Механическая или лазерная атеротромбэктомия* (*механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) *используется при лечении поражений БПС как самостоятельный метод, так и в сочетании с баллонной ангиопластикой и стентированием (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени). По данным качественных сравнительных исследований, данная методика улучшает отдаленные результаты эндоваскальных вмешательств на ПБА и ПкА* [99, 100].

- При эндоваскулярной реконструкции подколенной артерии (*баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) имплантация стента (стенты периферические с лекарственным покрытием **рекомендована** лишь в случае неоптимального результата баллонной ангиопластики (*баллонная ангиопластика периферической артерии*) [44, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *По данным рандомизированного исследования ETAP, отказ от имплантации стента (стенты периферические с лекарственным покрытием*) *в ПкА при получении удовлетворительного результата баллонной ангиопластики (баллонная ангиопластика периферической артерии) не приводил к ухудшению отдаленной проходимости по сравнению с первичным стентированием (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени)* [91].

- При поражениях подколенно-берцового сегмента **рекомендуется** выполнять открытые или эндоваскулярные реконструкции (*тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) с выбором вида реваскуляризации членами сосудистой команды в зависимости от клинической ситуации согласно глобальной системе оценки тяжести поражения артерий конечности (GLASS) (см приложение Г3) [13, 35, 63, 65, 101–107].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Реваскуляризация стеноокклюзирующих поражений подколенно-берцового сегмента (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) (ПБС) при КИНК выполняется открытым и эндоваскулярным способами* [13,35,63,65,101–106]. *По данным мета-анализа ретроспективных когортных исследований, эндоваскулярные вмешательства уступают открытым шунтирующим реконструкциям (открытые - тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование; эндоваскулярные - баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) ПБС по отдаленной проходимости, но при этом эффективно обеспечивают высокий процент сохранения конечности*[105]. *В рандомизированном исследовании BASIL-2 вероятность достижения комбинированной конечной точки высокая ампутация/смерть в течение 2 лет составила 63% после аутовенозного шунтирования (бедренно-подколенное шунтирование) и 53% после эндоваскулярного вмешательства (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) (ОР 1,35; 95% ДИ 1,02-1,80; p=0,037). Стратификация по сложности стеноокклюзирующего поражения артерий ПБС не проводилась.*[107]

- При выборе кондуита для шунтирующего вмешательства (*бедренно-подколенное шунтирование*) на подколенно-берцовом сегменте **рекомендуется** отдавать предпочтение аутовенозному шунту из большой подкожной вены, при ее отсутствии или непригодности для использования в качестве кондуита рекомендуется использовать альтернативные аутологичные подкожные вены (малая подкожная вена, вены верхних конечностей), при их отсутствии или непригодности – синтетический сосудистый протез (протез кровеносного сосуда синтетический***) или сосудистый аллотрансплантат [44, 47, 78, 108].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По данным рандомизированного исследования BEST-CLI, большая подкожная вена адекватного диаметра является более предпочтительным кондуитом*

*при инфраингвинальном (в том числе инфрапоплитеальном) шунтировании (бедренно-подколенном шунтировании) при КИНК, чем альтернативные кондуиты (аутовенозные или синтетические (протез кровеносного сосуда синтетический***)* [78]. *Ретроспективный анализ сосудистого регистра VQI продемонстрировал, что наиболее высокая проходимость шунтирующих реконструкций подколенно-берцового сегмента (бедренно-подколенное шунтирование) достигается при использовании кондуита из большой подкожной вены* [108]. *В качестве альтернативных кондуитов применяют также составные аутовенозные шунты из нескольких венозных фрагментов, в том числе с использованием альтернативных подкожных вен – малой подкожной, вен верхних конечностей; синтетические сосудистые протезы (протез кровеносного сосуда синтетический***), композитные кондуиты (протез кровеносного сосуда синтетический***, соединенный с аутовеной), сосудистые аллотрансплантаты* [86, 108–110].

- При эндоваскулярной реконструкции подколенно-берцового сегмента, **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения баллонной ангиопластики без стентирования (*баллонная ангиопластика периферической артерии*), либо баллонной ангиопластики с имплантацией стента (*баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени с имплантацией стента для периферических артерий, непокрытого металлического****) [65, 105, 111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В лечении стеноокклюзирующих поражений артерий голени среди эндоваскулярных методик самой распространенной является баллонная ангиопластика без стентирования (баллонная ангиопластика периферической артерии)* [65,105]. *Проходимость и частота сохранения конечности после баллонной ангиопластики артерий голени (баллонная ангиопластика периферической артерии) ниже у пациентов с протяженными и окклюзирующими поражениями по сравнению с больными, у которых вмешательство проводят по поводу коротких стенозов ПБС.*[111] *В отдаленном периоде баллонная ангиопластика артерий (баллонная ангиопластика периферической артерии) обеспечивает первичную проходимость на уровне 48,6% через 3 года* [105].

Стентирование артерий голени (баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) выполняют при неудовлетворительном результате баллонной дилатации. По данным регистра VQI, доля

стентирования (баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) среди всех эндоваскулярных вмешательств на артериях голени составляет 9%.[65] *Мета-анализ семи рандомизированных исследований не выявил преимуществ стентирования ПБС (баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) перед баллонной ангиопластикой (баллонная ангиопластика периферической артерии) по частоте периоперационных осложнений, первичной проходимости через 6 месяцев, частоте высоких ампутаций (ампутаций нижней конечности) и летальности через 12 месяцев* [112].

- При эндоваскулярной реконструкции подколенно-берцового сегмента (*баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) **рекомендуется** рассмотреть возможность использования баллонных катетеров, выделяющих лекарство (катетер дилатационный баллонный с лекарственным покрытием) [113-115].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *По данным мета-анализа 9 рандомизированных исследований, включавших пациентов с КИНК, ангиопластика с помощью баллонного катетера, выделяющего лекарство (баллонная ангиопластика периферической артерии, катетер дилатационный баллонный с лекарственным покрытием), не отличалась от обычной баллонной ангиопластики (баллонная ангиопластика периферической артерии) по частоте повторных реваскуляризаций (14,6% и 22,1%; p=0,15), риску развития рестеноза (33,3% и 62,9%; p=0,42) и серьезных нежелательных событий (29,0% и 38,8%; p=0,48)* [113].

В мире существует определенный опыт применения эндоваскулярной механической атеротромбэктомии (МА) (эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) при атеросклеротическом поражении артерий голени. По данным ретроспективного исследования, статистически достоверных различий между МА и баллонной ангиопластикой (механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) по частоте осложнений в течение 30 дней, первичной проходимости на сроках до 18 месяцев, общей смертности, частоте ампутаций нижней конечности и скорости эпителизации трофического дефекта через 1 год выявлено не было [114].

В ретроспективном одноцентровом исследовании с псевдорандомизацией были изучены результаты лазерной атеротромбэктомии (эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная, механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) в сравнении с обычной баллонной ангиопластикой (баллонная ангиопластика периферической артерии) у пациентов с КИНК. Авторы не нашли статистически достоверных различий между группами по частоте реинтервенций, высоких ампутаций (ампутация нижней конечности) и серьезных нежелательных событий через 1 и 2 года [115].

- При критической ишемии, обусловленной поражениями подколенной артерии и артерий голеней, после баллонной дилатации артерий подколенно-берцового сегмента (*баллонная ангиопластика периферической артерии*) **рекомендуется** рассмотреть возможность использования стента (стент для периферических артерий, непокрытый металлический***, стенты периферические с лекарственным покрытием), выделяющего лекарство, в том числе стента, используемого для лечения ИБС (стенты коронарные с принадлежностями) [65, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По данным регистра VQI, доля стентирования (баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) среди всех эндоваскулярных вмешательств на артериях голени составляет 9%.*[65] *Применение стентов, выделяющих лекарство (стенты периферические с лекарственным покрытием), по результатам мета-анализа 9 рандомизированных исследований, в течение года после реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) приводило к достоверному снижению частоты реинтервенций, рестенозов и высоких ампутаций (ампутации нижней конечности) по сравнению с баллонной ангиопластикой или стентированием обычными баллонами (баллонная ангиопластика периферической артерии) и стентами без лекарственного покрытия (стент для периферических артерий, непокрытый металлический***). В этих исследованиях использовали стенты, сертифицированные для лечения атеросклероза коронарных артерий (стенты коронарные с принадлежностями***)* [116].

- В случаях критической ишемии с поражением артерий стопы реваскуляризацию инфрамаллеолярного сегмента **рекомендуется** выполнять открытым или эндоваскулярным способом к крупным ветвям этих сосудов в области плюсны или голеностопного сустава – плантарным артериям, лодыжечным ветвям малоберцовой артерии, тарзальным ветвям артерии тыла стопы, плантарной артериальной дуг

(*шунтирование, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) с выбором вида реконструкции врачом-специалистом (врач сердечно-сосудистый хирург) или членами сосудистой команды, исходя из клинической ситуации согласно глобальной системе оценки тяжести поражения артерий конечности (GLASS) (приложение Г3) [117–123].

Для баллонной ангиопластики со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Для шунтирования к крупным ветвям сосудов в области плюсны или голеностопного сустава Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Вариантом открытой реваскуляризации конечности при значимых поражениях инфрамаллеолярных магистралей является шунтирование к крупным ветвям этих сосудов в области плюсны или голеностопного сустава – плантарным артериям, лодыжечным ветвям малоберцовой артерии, тарзальным ветвям артерии тыла стопы, плантарной артериальной дуге* [117–119]. *По данным Hughes с соавт., в течение 30 дней после вмешательства частота окклюзии шунта (шунт аутовенозный) составляет 11%, летальность - 1%. Первичная проходимость и частота сохранения конечности через 1 год достигает, соответственно, 67% и 75%, через 5 лет - 41% и 69%* [118].

По данным ретроспективных исследований, эндоваскулярные вмешательства на артериях стопы (баллонная ангиопластика периферической артерии) по своим непосредственным и отдаленным результатам не уступают баллонной ангиопластике артерий голени (баллонная ангиопластика периферической артерии) [120–123]. *Влияние инфрамаллеолярной ангиопластики (баллонная ангиопластика периферической артерии) на скорость и частоту эпителизации трофического дефекта стопы было изучено в одном ретроспективном сравнительном исследовании, где данный метод обеспечивал статистически достоверное увеличение частоты (59,3% и 38,1%, p <0,05) и времени (211 дней и 365 дней, p=0,008) заживления стопы по сравнению с баллонной ангиопластикой на уровне артерий голени (баллонная ангиопластика периферической артерии)* [123].

- У пациентов с критической ишемией, обусловленной поражением артерий стоп, при выборе кондуита для шунтирующего вмешательства на инфрамаллеолярном сегменте (*бедренно-подколенное шунтирование*) **рекомендуется** отдавать предпочтение аутовенозному шунту из большой подкожной вены, при ее отсутствии или непригодности для использования в качестве кондуита рекомендуется

использовать альтернативные аутологичные подкожные вены (малая подкожная вена, вены верхних конечностей) [118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *В крупнейшем ретроспективном исследовании ультрадистальных шунтов (шунт аутовенозный) к ветвям плантарных магистралей были проанализированы результаты лечения 90 пациентов, которым выполнены 98 вмешательств. У 98% показанием к операции была КИНК, еще у 2% – рестеноз в зоне ранее выполненной открытой реконструкции. Во всех наблюдениях за исключением одного был использован аутовенозный кондуит. В течение 30 дней тромбоз шунта (шунт аутовенозный) развился у 11%, зарегистрирован один летальный исход (1%). Первичная проходимость и частота сохранения конечности через 1 год составили, соответственно, 67% и 75%, через 5 лет - 41% и 69%* [118].

- Пациентам с тотальным поражением магистрального артериального русла стопы либо при неудачных попытках инфрамаллеолярной реваскуляризации (*тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование*), **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения артериализации вен стопы открытым, гибридным или эндоваскулярным способом [124–128].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При невозможности восстановить кровообращение в магистральных артериях на инфрамаллеолярном уровне вследствие их тотального поражения или в связи с технически неудачной попыткой реканализации (т.н. «синдром пустой стопы» или «безвариантная» КИНК) некоторыми авторами применяется артериализация венозного русла стопы открытым, эндоваскулярным или гибридным способом* [124–128]. *По данным мета-анализа, опубликованного Schreve с соавт. в 2017 году, артериализация вен стопы обеспечивала сохранение конечности у 75% пациентов (95% ДИ 0,70-0,81) в течение 1 года. Ранняя или 30-дневная летальность составила 0-10%, общая выживаемость 54-100% при среднем сроке наблюдения 5-60 месяцев. Первичная проходимость реконструкции в течение 12 месяцев колебалась в интервале 59-71%* [127].

- У пациентов с критической ишемией, обсуловленной поражением подколенно-берцово-маллеолярного сегментов, при эндоваскулярных вмешательствах на подколенно-берцовом и стопном сегменте, (*баллонная ангиопластика периферической артерии, баллонная ангиопластика со стентированием*

подколенной артерии и магистральных артерий голени) в том числе в рамках коррекции многоуровневых поражений, **рекомендуется** рассмотреть возможность прямой реваскуляризации пораженной ангиосомы, в особенности при глубоких трофических дефектах, расположенных в среднем или заднем отделах стопы, а также при поражении нескольких ангиосом, с целью улучшения показателей заживления трофического дефекта конечности [116, 129–136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Данные о влиянии прямой (ангиосомной) реваскуляризации на отдаленный исход эндоваскулярного лечения КИНК получены в ретроспективных исследованиях низкого и среднего качества* [116,129–136]. *В целом, в значительной части исследований ангиосомная реваскуляризация приводила к уменьшению времени эпителизации трофического дефекта* [130,132–135,137]. *Некоторые авторы также зарегистрировали снижение частоты высоких ампутаций (ампутация нижней конечности) при реализации такого подхода* [130,133]. *Международный согласительный документ по лечению КИНК, опубликованный Conte с соавт., рекомендует рассмотреть возможность прямой реваскуляризации пораженной ангиосомы, в особенности при глубоких трофических дефектах, расположенных в среднем или заднем отделах стопы* [3].

- При многоуровневом поражении артериального русла конечности, в том числе при поражении аорто-подвздошного сегмента с вовлечением общей бедренной артерии, **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения гибридной реваскуляризации [138, 140-142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *По данным национального регистра госпитализаций США (NIS), в период с 2000 по 2004 годы количество гибридных вмешательств, ежегодно выполняемых при многоуровневом стеноокклюзирующем поражении артерий нижних конечностей, варьировало от 2312 до 2655, из них 28,3-29,8% были двухэтапными (открытый и эндоваскулярный этап выполняли с интервалом более 1 суток), (открытый этап - тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование, эндоваскулярный этап - баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени)* [138]. *По данным регистра VQI, в период с 2010 по 2017 годы доля гибридных реконструкций, при поражении БПС выросла с 6,1% до 32%* [139]. *При*

распространении стеноокклюзирующих изменений аорто-подвздошного сегмента на общую бедренную артерию (ОБА) эффективны гибридные вмешательства – сочетание открытой эндартерэктомии (тромбэндартерэктомии) из ОБА и эндоваскулярной коррекции артериального сегмента (стентирование артерий нижних конечностей) выше уровня паховой связи [140–142]. *В крупном ретроспективном исследовании Zavatta с соавт. 30-дневная летальность после гибридных реконструкций подвздошно-бедренного сегмента была достоверно ниже, чем после открытой реваскуляризации (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование)* [142]. *В рандомизированном исследовании Starodoubtsev с соавт. у пациентов с поражениями подвздошных артерий и ОБА частота ранних послеоперационных осложнений была существенно и статистически достоверно ниже при выполнении гибридных реконструкцией по сравнению с открытой реваскуляризацией, (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) (8,8% и 21%, соответственно; p=0,03). При этом по первичной проходимости и частоте сохранения конечности в отдаленном периоде группы не различались* [143].

- При сочетанных поражениях аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов у пациентов с КИНК без трофических изменений **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения реконструкции аорто-подвздошного сегмента с восстановлением прямого кровотока (*аорто-глубокобедренное шунтирование*) в бассейн глубокой бедренной артерии с последующей оценкой необходимости дальнейшей реваскуляризации конечности (*бедренно-подколенное шунтирование*) [144–147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У пациентов с КИНК и сочетанным стеноокклюзирующим поражением аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов в ряде случаев эффективна реваскуляризация бассейна глубокой бедренной артерии (ГБА) (Аорто-глубокобедренное шунтирование) без восстановления прямого кровообращения в нижележащих отделах артериального русла* [144–147]. *Факторами риска недостаточной эффективности изолированной реконструкции ГБА (Пластика глубокой бедренной артерии) были: гемодинамически значимые изменения ГБА или ПкА, наличие на уровне голени не более одной магистральной артерии оттока* [147].

- При отсутствии аутовенозного кондуита достаточной длины у пациентов с КИНК и многоуровневыми поражениями инфраингвинального сегмента, **рекомендуется**

рассмотреть возможность шунтирования (*бедренно-подколенного шунтирования*) к немагистральным ветвям поверхностной бедренной или подколенной артерий с целью купирования КИНК [119, 148–150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У пациентов с протяженными окклюзиями БПС, при отсутствии аутовенозного кондуита достаточной длины, некоторые авторы выполняют шунтирование к немагистральным ветвям (бедренно-подколенное шунтирование) поверхностной бедренной и подколенной артерий в области коленного сустава. При этом дистальный анастомоз формируют с нисходящей артерией колена или с одной из суральных артерий, в качестве кондуита в большинстве случаев используют аутовену. По данным ретроспективных исследований без контрольной группы, частота ранних тромбозов шунта (шунт аутовенозный) составляет 0-9%, первичная проходимость через 3 года составляет 56-77%, частота сохранения конечности через 1 год – 77%, через 3 года – 73,5-90%* [119,148–150].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургической или эндоваскулярной коррекции (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) гемодинамически значимого рестеноза у пациентов, которым ранее выполнена артериальная реконструкция (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) по поводу КИНК [151–156, 236].

Для баллонной ангиопластики периферической артерии Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Для тромбэндартерэктомии, аорто-глубокобедренного шунтирования, бедренно-подколенного шунтирования, стентирования артерий нижних конечностей Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Одним из показаний к реконструктивному вмешательству на артериях конечности (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) является выявление рестеноза после ранее выполненной реваскуляризации (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное*

шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) [3]. *По данным ретроспективных и рандомизированных исследований, для лечения гемодинамически значимых рестенозов после реконструкций аорто-подвздошного и инфраингвинального сегментов (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)*, *помимо традиционных открытых методов, применяются баллонная ангиопластика (баллонная ангиопластика периферической артерии), в том числе с использованием режущих баллонных катетеров и баллонных катетеров, выделяющих лекарство (катетер баллонный дилатационный для чрескожной транслюминальной ангиопластики, катетер дилятационный баллонный с лекарственным покрытием)* [151–156].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность превентивной реваскуляризации (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) у пациентов с остеоартропатией Шарко и гемодинамически значимыми изменениями конечности (КИНК) перед проведением ортопедической реконструкции стопы (*пластика сухожильно-связочного аппарата стопы*) [159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Доля пациентов с остеоартропатией Шарко, у которых при обследовании находят гемодинамически значимые изменения магистральных артерий конечности, по некоторым данным достигает 40-66,1%* [157, 158]. *Как правило эти изменения носят ассимптомный характер, а частота выявления КИНК в этой клинической группе на 82% ниже, чем при СДС с трофическими нарушениями* [158, 159]. *Однако при выполнении ортопедической реконструкции стопы* (*пластика сухожильно-связочного аппарата стопы) хирургическая травма способствует переходу фоновой ишемии конечности в критическую. По данным ретроспективного исследования Elmarsafi с соавт., наличие стеноокклюзирующих изменений в артериях у таких пациентов увеличивает риск высокой ампутации конечности (ампутация нижней конечности) в послеоперационном периоде в 4,3 раза (95% ДИ 1,7-11,0; p=0,002). В связи с этим некоторые авторы считают обоснованным превентивную реваскуляризацию конечности (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика*

периферической артерии) при "фоновой" ишемии стопы у больных с остеоартропатией Шарко [159,160].

- Пациентам с тромботической окклюзией нативного артериального русла или зоны ранее выполненной реконструкции (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) на уровне аорто-подвздошного или инфраингвинального сегмента конечности **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения катетерного тромболизиса (*локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис*) [161–166].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При лечении КИНК, вызванной тромботической окклюзией нативных артерий нижних конечностей или зоны ранее выполненной реконструкции, (эндоваскулярная реконструкция стенки сосуда) применяется также методика катетерного тромболизиса (локальный эндоваскулярный трансартериальный тромболизис)* [161–166]. *Чаще всего в качестве тромболитика (антитромботические средства B01A) используют рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (ртАП) (ферментные препараты, код по АТХ B01AD)* [167,168].

- У пациентов с КИНК **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения интраоперационной инструментальной визуализации зоны открытой артериальной реконструкции (*ангиография артерий нижней конечности прямая*) артериального русла нижней конечности с целью выявления возможных гемодинамически значимых изменений и их последующей коррекции [169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Интраоперационная визуализация (ультразвуковое сканирование, ангиография или обе методики одновременно) (дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, ангиография артерий нижней конечности прямая) широко применяется при выполнении шунтирующих вмешательств на артериях нижних конечностей (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование)* [169, 170]. *При этом дефекты, требующие ревизии реконструкции, находят в 10-27% случаев* [171].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения срочной и первоочередной по отношению к реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование*) условно-радикальной хирургической обработки зоны трофических и инфекционно-воспалительных изменений (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) в ишемизированном сегменте конечности при наличии у пациента с КИНК и синдромом диабетической стопы признаков системной воспалительной реакции (4 степень по IDSA, 3 степень по WIfI) [46, 172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Доступные в литературе исследования и международные согласительные документы рекомендуют рассмотреть возможность проведения срочной условно-радикальной ХО* (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) при тяжелой инфекции стопы с явлениями системной воспалительной реакции (т.н. синдром «острой стопы», англ. foot attack) первым этапом хирургического лечения при КИНК с трофическими изменениями* [46, 172, 173]. *В ретроспективных исследованиях у пациентов с выраженными инфекционно-некротическими изменениями стопы ранняя условно-радикальная ХО (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) (выполненная в день госпитализации или в течение 72 часов) была статистически связана с более высокой частотой сохранения конечности, чем отсроченная ХО* [174, 175].

- У пациента с КИНК и синдромом диабетической стопы при отсутствии убедительных признаков системной воспалительной реакции (4 степень инфекции по IDSA, 3 степень по WIfI) врачу сердечно-сосудистому хирургу или сосудистой команде, ответственной за лечение пациента с КИНК с целью улучшения результатов реваскулязизации **рекомендуется** принять решение о срочности и кратности проведения условно-радикальной хирургической обработки (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) зоны трофических и инфекционно-воспалительных изменений в ишемизированном сегменте конечности, а также о ее этапности по отношению к реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)* на основании клинического опыта и общих принципов клинической медицины систематизированных в классификации тяжести поражения конечности WIfI (Приложение Г4) [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *По данным ретроспективного исследования регистра ACS-NSQIP, выполнение ХО (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) одновременно с реваскуляризацией (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) конечности по поводу КИНК не приводило к увеличению периоперационной летальности и частоты ранних осложнений (включая высокую ампутацию)(ампутация нижней конечности) по сравнению с двухэтапным лечением, когда ХО проводили после артериальной реконструкции (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии). Тяжесть инфекционного воспаления в этой работе не оценивали* [176].

- **Рекомендуется** обеспечить преемственность лечения пациента с КИНК и трофическими и/или инфекционно-воспалительными изменениями нижней конечности при синдроме диабетической стопы при выполнении хирургической обработки зоны трофических и/или инфекционно-воспалительных (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) изменений на базе другого отделения (медицинского учреждения) после реваскуляризации конечности (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) [175-176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Продолжительность заживления трофического дефекта после реваскуляризации конечности (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) часто превышает 6 месяцев* [177]. *Перенос этапа хирургической обработки (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) трофического дефекта в другое подразделение при условии сохранения преемственности лечения может достоверно повысить эффективность борьбы за конечность у пациентов с КИНК* [178].

- У пациентов с КИНК и синдромом диабетической стопы после адекватной хирургической обработки (*хирургическая обработка раны или инфицированной*

ткани) зоны инфекционно-воспалительных и некротических изменений **рекомендуется** рассмотреть возможность закрытия дефекта тканей конечности (*аутодермопластика*) с помощью лоскутной пластики аутотрансплантатом и/или в случае терапии осложненного заживления ран области хирургического вмешательства терапии отрицательным давлением (*вакуум-терапии, вакуумное воздействие*) [179-183, 237].

Для аутодермопластики Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для терапии осложненного заживления ран области хирургического вмешательства отрицательным давлением (вакуумным воздействием) у пациентов с КИНК Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Лоскутная пластика трофического дефекта свободным аутотрансплантатом (аутодермопластика) на сосудистой ножке широко применяется после реваскуляризации конечности (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) у пациентов с КИНК* [179]. *Данная методика обеспечивает высокие показатели скорости эпителизации дефекта и выживаемости без ампутации (ампутация нижней конечности) в отдаленном периоде* [180–182]. *Терапия отрицательным давлением (вакуум-терапия, вакуумное воздействие) как самостоятельный способ закрытия трофического дефекта конечности, по данным ретроспективных исследований, обеспечивает статистически достоверное снижение частоты высоких ампутаций (ампутация нижней конечности) и увеличение вероятности заживления трофического дефекта по сравнению с использованием гидрогелевых и альгинатных повязок (повязки гелевые на текстильной основе для лечения ожогов и инфицированных ран)* [183].

- Выбор способа закрытия дефекта тканей конечности, продолжительности и кратности его применения, этапности по отношению к реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)*, **рекомендуется** принимать врачу-специалисту (врач сердечно-сосудистый хирург) или сосудистой команде, ответственной за лечение пациента с КИНК [180, 182, 184–191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Совокупность литературных данных, посвященных проблеме выбора способа закрытия дефекта тканей конечности после реваскуляризации (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) по поводу КИНК, представлена главным образом небольшими ретроспективными исследованиями без группы сравнения либо рандомизированными исследованиями низкого качества, которые в основном включают в себя пациентов с дефектами тканей конечности неишемического генеза* [180, 182, 184–191].

- Пациентам с КИНК рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный для определения показаний к выполнению высокой ампутации нижней конечности после рассмотрения всех возможных вариантов открытой и эндоваскулярной реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) согласно системе классификации тяжести поражения конечности WIfI (приложение Г4) [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с КИНК рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный для рассмотрения возможности выполнения высокой ампутации нижней конечности при наличии выраженных инфекционно-воспалительных изменений, требующих экстренной или срочной радикальной хирургической обработки (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) с пересечением костных структур проксимальнее голеностопного сустава или в тесной близости от него [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Одним из методов хирургического лечения КИНК является высокая ампутация конечности (ампутация нижней конечности), которую выполняют в следующих ситуациях.*[3]

После консультации специалиста (*Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный, прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный*)

медицинской организации, оказывающей специализированную помощь по профилям ССХ и РХМДИЛ после рассмотрения всех возможных вариантов открытой и эндоваскулярной реваскуляризации:

1. *Когда выполненная реваскуляризация, хирургическая обработка и мероприятия, направленные на эпителизацию ампутационного/трофического дефекта (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)* (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) (*аутодеромопластика*), *не позволяют сохранить функциональную и опороспособную часть стопы в виду обширного и нереконструктабельного дефекта ее тканей.*
2. *При отсутствии перспектив сохранения функциональной и опороспособной части стопы/голени вследствие распространенных некротических изменений и/или технической возможности выполнить реваскуляризацию конечности (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) в виду особенностей поражения ее артериального русла.*
3. *В ситуации, когда ишемизированная конечность необратимо утратила опороспособность в виду неврологических расстройств, нейромышечных и костно-суставных заболеваний.*
4. *При чрезмерно высоком операционном риске, обусловленном состоянием пациента и тяжестью сопутствующей патологии, а также при низкой ожидаемой продолжительности жизни.*

Двухэтапный подход к выполнению высоких ампутаций нижней конечности при КИНК применяется многими авторами с целью улучшения заживления культи голени (реже бедра) и сохранения более протяженного и функционального сегмента конечности, как правило, у пациентов с обширными некрозами без четкой демаркации, тяжелой инфекцией и признаками остеомиелита [192–196]. *В рандомизированном исследовании Fisher с соавт. частота раневых осложнений в группе первичной высокой ампутации нижней конечности составила 21% против 0% при двухэтапном подходе (p=0,05)* [195]. *По данным ретроспективных исследований, двухэтапная высокая ампутация нижней конечности повышала частоту успешного заживления культи и снижала периоперационную летальность по сравнению с одномоментной ампутацией нижней конечности* [192, 194].

- У пациентов с КИНК при определении уровня высокой ампутации нижней конечности **рекомендуется** рассмотреть возможность сохранения как можно более функционального сегмента конечности с целью повышения вероятности ее успешного протезирования [197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *По данным ретроспективных исследований, у пациентов после высоких ампутаций конечности (ампутация нижней конечности) ниже уровня коленного сустава функциональный статус конечности достоверно лучше по сравнению с больными, которым выполнена ампутация бедра (ампутация бедра)* [197, 198].

- У пациентов с КИНК при определении уровня высокой ампутации нижней конечности **рекомендуется** ориентироваться на клинические признаки и рассмотреть возможность использования транскутанной оксиметрии *(определение парциального давления кислорода в мягких тканях – оксиметрия*) для оценки вероятности успешного заживления культи на предполагаемом уровне усечения конечности [199–201].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *При определении уровня ампутации (ампутация нижней конечности) следует ориентироваться на клинические признаки (внешний вид конечности на уровне различных сегментов, наличие отека, гиперемии, цианоза, трофических изменений, суставной контрактуры). Степень кровоточивости тканей на уровне ампутации (ампутация нижней конечности) не является надежным предиктором заживления культи* [199]. *Из инструментальных методов оценки вероятности успешного заживления культи конечности наиболее распространенным является измерение чрескожного напряжения кислорода (определение парциального давления кислорода в мягких тканях – оксиметрия) на уровне предполагаемой ампутации (ампутация нижней конечности). Значение этого показателя выше 35-40 мм рт. ст. по данным нескольких ретроспективных исследований было статистически сопряжено с высокой вероятностью заживления культи голени* [199–201]. *Примечательно, что определение уровня высокой ампутации (ампутация нижней конечности) по уровню окклюзии магистральных артерий не подтвердило свою эффективность в клинических исследованиях и не фигурирует в научной литературе последних лет* [199].

- У пациентов с КИНК для повышения вероятности успешного заживления культи конечности **рекомендуется** рассмотреть возможность ее превентивной или отсроченной реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) [202–205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Для повышения вероятности заживления или купирования ишемии тканей на уровне ампутации (ампутация нижней конечности) некоторые коллективы прибегают к реваскуляризации культи конечности открытым или эндоваскулярным способом (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)* [202–205].

- **Не рекомендуется** выполнять симпатэктомию поясничную пациентам с КИНК с целью сохранения конечности [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *По данным систематического обзора Sanni с соавт., эффективность симпатэктомии поясничной (ПСЭ) при КИНК изучена в двух рандомизированных исследованиях, при этом лишь в одном из них симпатэктомию поясничную использовали как отдельный метод лечения. Авторам не удалось выявить достоверных преимуществ симпатэктомии поясничной по сравнению с консервативным лечением по таким показателям, как частота сохранения конечности, частота и время заживления трофических дефектов* [206].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения спинальной нейростимуляции (*имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов*) пациентам с КИНК без трофических нарушений либо с поверхностными, ограниченными и неинфицированными трофическими нарушениями с целью уменьшения болевого синдрома и снижения риска высокой ампутации (*ампутация нижней конечности*) при нереконструктабельном поражении артерий конечности [207].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По данным мета-анализа 6 рандомизированных исследований спинальной нейростимуляции (СНС, имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов) у пациентов с КИНК и нереконструктабельным поражением артерий, частота высоких ампутаций нижней конечности через 12 месяцев после начала лечения была достоверно ниже (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56-0,90), а процент пациентов с существенным уменьшением болей покоя – выше в группе СНС (имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов) по сравнению с консервативным лечением. Доля пациентов без трофических нарушений составила 24-49%. Выраженная инфекция в зоне трофических изменений была критерием исключения в 5 исследованиях, распространенный или глубокий некроз – в 3 исследованиях из 6* [207].

3.2. Консервативное лечение.

- Терапия препаратами группы простаноидов (Простогландины G02AD) **не рекомендована** пациентам с КИНК [208].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *По данным мета-анализа 33 рандомизированных исследований простаноидов (Простогландины G02AD) при КИНК, в том числе 21 плацебо-контролируемых, простаноиды (Простогландины G02AD) не влияли на частоту высоких ампутаций (ампутация нижней конечности) однако чаще приводили к побочным эффектам (головная боль, тошнота, рвота, диарея, приливы жара, гипотензия) по сравнению с плацебо* [208].

- Терапия пентоксифиллином** **не рекомендована** пациентам с КИНК [210, 213].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В рандомизированном исследовании Dawson с соавт. отмечено статистически достоверное снижение интенсивности болей покоя на фоне внутривенного введения препарата (пентоксифиллин**) по сравнению с группой плацебо (28% и 15%, соответственно; p=0,026). При этом у пациентов, получавших пентоксифиллин**, частота побочных явлений со стороны ЖКТ была достоверно выше (37,6% и 11,5%; p <0,0001)* [209]. *В Норвежском исследовании не было зарегистрировано достоверных различий по интенсивности болей покоя при продолжительности внутривенного применения пентоксифиллина** 7 дней* [210].

- Генная терапия факторами роста (группа C05XX Прочие вазопротекторы) **не рекомендована** пациентам с КИНК [211].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *По данным мета-анализа 17 качественных рандомизированных исследований генной терапии, у пациентов с КИНК данный вид лечения не вызывает статистически достоверных изменений частоты высоких ампутаций (ампутация нижней конечности) и общей выживаемости по сравнению с плацебо* [211].

- При наличии показаний к плановой высокой ампутации (*ампутация нижней конечности*) у пациентов с КИНК **рекомендовано** рассмотреть возможность паллиативного лечения и воздержаться от хирургического лечения при крайне высоком хирургическом риске, обусловленном тяжелой сопутствующей патологией и/или тяжелым общим состоянием больного при условии малой выраженности и непрогрессирующего характера инфекционного процесса в зоне некротических изменений конечности [212–214].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Значительная часть пациентов с КИНК имеют тяжелую сопутствующую патологию, которая резко повышает риск развития периоперационных осложнений и ухудшает отдаленные результаты лечения. При наличии крайне высокого риска операционного риска у пациентов с показаниями к плановой высокой ампутации (ампутация нижней конечности) по поводу КИНК ряд авторов воздерживаются от хирургического лечения в пользу паллиативного лечения (обезболивание, контроль инфекции в зоне некротических изменений, лечение сопутствующей патологии) при условии малой выраженности и непрогрессирующего характера инфекционного процесса в зоне некротических изменений конечности* [212–214].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- При определении уровня высокой ампутации конечности (*ампутация нижней конечности*) у пациентов с КИНК **рекомендуется** учитывать перспективы последующего протезирования [197, 216].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- После высокой ампутации (*ампутация нижней конечности*) по поводу КИНК **рекомендуется** рассмотреть возможность направления пациента в специализированный центр протезирования конечности [197, 215, 216].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Литературные данные, касающиеся реабилитации пациентов с КИНК, представлены единичными исследованиями отдаленных результатов протезирования нижних конечностей после высокой ампутации нижней конечности. Целью реабилитации, таким образом, является обеспечение максимальной мобильности пациентов, которым не удалось сохранить конечность.*

Доля пациентов, способных самостоятельно передвигаться с помощью протеза, достоверно выше при ампутациях голени по сравнению с ампутациями бедра [197,215].

По данным Webster с соавт., возраст пациентов старше 55 лет, наличие таких тяжелых сопутствующих заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких и гемодиализ, снижали эффективность протезирования конечности [216].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность применения монотерапии ацетилсалициловой кислотой** в дозе 100 мг/сутки или двухкомпонентной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой** в дозе 100 мг/сутки (первичная профилактика острого инфаркта миокарда) и ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой) [217-219].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В рандомизированном исследовании CLIPS терапия ацетилсалициловой кислотой** (АСК) у пациентов с асимптомным течением ХОЗАНК в течение 2 лет привела к достоверному снижению риска достижения комбинированной*

конечной точки развития КИНК или тяжелых нежелательных сосудистых событий по сравнению с плацебо (снижение риска на 58%, p=0,014). По частоте развития КИНК как изолированной конечной точки группы достоверно не различались [217].

*Суб-анализ результатов рандомизированного исследования COMPASS включал в себя пациентов с асимптомным или симптомным поражением артерий нижних конечностей (у 32% в анамнезе реваскуляризация конечности (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии)). Пациенты получали двойную антитромботическую терапию ацетилсалициловой кислотой** (АСК) в дозе 100 мг/сутки в сочетании с ривароксабаном** (код по АТХ: B01AF, прямые ингибиторы фактора Ха) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой** двойная антитромботическая терапия статистически достоверно снижала риск достижения комбинированной конечной точки сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/инсульт на 28%; риск тяжелых нежелательных событий со стороны конечности на 46%, риск высокой ампутации (ампутация нижней конечности) конечности на 70%, риск незапланированных сосудистых вмешательств по поводу ишемии конечности на 43%. В то же время, риск больших геморрагических событий по модифированным критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) в группе двойной терапии был достоверно выше, чем при монотерапии ацетилсалициловой кислотой** (3,1% и 1,9%; p=0,0089). По частоте фатальных, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критически важный орган группы достоверно не различались* [218, 219].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность применения двухкомпонентной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой** в дозе 100 мг/сутки (первичная профилактика острого инфаркта миокарда) и ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой) у пациентов после реваскуляризации нижних конечностей по поводу КИНК [219, 220].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании VOYAGER PAD участвовали пациенты после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей (35% оперированы открытым способом, 65% эндоваскулярным), которые в послеоперационном периоде получали двойную антитромботическую терапию (ривароксабан** 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой** 100 мг/сутки) либо монотерапию ацетилсалициловой кислотой** 100 мг/сутки. В течение 3 лет двойная антитромботическая терапия приводила к статистически достоверному снижению частоты повторных реваскуляризаций (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) на 12%, частоты госпитализаций в связи с тромботическими событиями на 28%, риска достижения комбинированной конечной точки острая ишемия конечности/ампутация нижней конечности/инфаркт миокарда/ишемический инсульт/смерть от ИБС на 20%. Эти преимущества сохранялись в подгруппе больных с КИНК.*

*По частоте больших геморрагических событий, интракраниальных и фатальных кровотечений (использована шкала тромбоза и инфаркта миокарда – TIMI) группы двойной антитромботической терапии и ацетилсалициловой кислоты** достоверно не различались. По более строгим критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) в группе двойной антитромботической терапии частота больших геморрагических событий составила 5,94% против 4,06% в группе ацетилсалициловой кислоты** (p=0,007)* [219,220].

- У пациентов без высокого риска кровотечения **рекомендуется** рассмотреть возможность применения двухкомпонентной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой** в дозе 100 мг/сутки (первичная профилактика острого инфаркта миокарда) и ривароксабаном** 2,5 мг 2 р/сутки (профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой) в сочетании с краткосрочным применением клопидогрела** сроком до 1 месяца у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная*

ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени) по поводу КИНК [221].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Около половины пациентов в исследовании дополнительно принимали клопидогрел** (код по АТХ: B01AC, Антиагреганты кроме гепарина), т.е. получали тройную антитромботическую терапию. Медианная продолжительность тройной терапии составила 30 дней. При продолжительности сопутствующего приема клопидогрела** ≤ 30 дней частота больших геморрагических событий по классификации ISTH в группе двойной антитромботической терапии не отличалась от таковой в контрольной группе. При продолжительности сопутствующего приема клопидогрела** более 30 дней отмечено увеличение частоты больших геморрагических событий по классификации ISTH на 2,71% в группе тройной антитромботической терапии по сравнению с двойной терапией ривароксабан** + ацетилсалициловая кислота** (ОР 3,20; 95% ДИ 1,44-7,13). В то же время, преимущества двухкомпонентной антитромботической терапии по частоте достижения первичной конечной точки по сравнению с терапией ацетилсалициловая кислота** + плацебо не зависели от сопутствующего приема клопидогрела** (p для взаимодействия 0,92)* [221].

- **Рекомендуется** в качестве стратегии интраоперационной антитромботической профилактики использовать введение антитромботических средств (B01A) в зависимости от показателей коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза), в том числе активированного частичного тромбопластинового времени, и наличия противопоказаний или ограничений к применению различных антитромботических средств [238].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В литературе отсутствуют качественные данные о сравнительной эффективности различных стратегий интраоперационной антитромботической профилактики при выполнении артериальных реконструкций (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) пациентам с КИНК* [210, 212-224].

• **Рекомендуется** рассмотреть возможность применения двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой** в дозе 100 мг/сутки (профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах) и клопидогрелом** в дозе 75 мг/сутки (при диагностированном заболевании периферических артерий) у пациентов с КИНК после эндоваскулярных вмешательств (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) на артериях нижних конечностей [222].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В рандомизированном исследовании MIRROR участвовали пациенты после эндоваскулярных вмешательств* (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) *на артериях бедренно-подколенного сегмента, получавшие ДААТ или монотерапию ацетилсалициловой кислоты** на протяжении 6 месяцев. Операцию* (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) *выполняли по поводу КИНК у 33,8% больных. Первичной конечной точкой в исследовании была активность маркеров активации тромбоцитов. К концу срока наблюдения частота повторных реваскуляризаций* (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) *оперированного сегмента (вторичная конечная точка) по клиническим показаниям была достоверно ниже при использовании ДААТ по сравнению с ацетилсалициловой кислотой**. У 30% больных в группе ДААТ отмечена резистентность к действию клопидогрела** вследствие высокой остаточной активности тромбоцитов* [222]. *Основной целью назначения данных препаратов является снижение риска повторной реваскуляризации (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии).*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность назначения двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой** (профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах) в дозе 100 мг/сутки и клопидогрелом** в дозе 75 мг/сутки (при диагностированном заболевании

периферических артерий) с целью снижения риска окклюзии шунта после инфраингвинального шунтирования (бедренно-подколенное шунтирование) синтетическим протезом (протез кровеносного сосуда синтетический***) на срок от 6 месяцев до 2 лет у пациентов с КИНК [223].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В двойном слепом рандомизированном исследовании CASPAR пациенты после инфраингвинальных шунтирующих реконструкций (бедренно-подколенное шунтирование) получали ДААТ или монотерапию ацетилсалициловой кислотой**. Наблюдалась значимая статистическая взаимосвязь между эффектом лечения и типом трансплантата (P = 0,008) (шунт аутовенозный, протез кровеносного сосуда синтетический***). В подгруппе синтетических кондуитов (протез кровеносного сосуда синтетический***) риск окклюзии шунта (протез кровеносного сосуда синтетический***) в течение всего срока наблюдения был достоверно ниже при использовании ДААТ по сравнению с ацетилсалициловой кислотой** (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45-0,95)* [223].

- **Не рекомендуется** рутинно применять антагонисты витамина К (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антитромботическими средствами) с целью снижения риска повторной реваскуляризации после артериальных реконструкций (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) у пациентов с КИНК [224–226].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Качественные научные данные об эффективности антагонистами витамина К (АВК) после открытых реконструктивных вмешательств (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, тромбэндартерэктомия) по поводу КИНК представлены тремя рандомизированными исследованиями с открытой маркировкой. В двух из них антагонисты витамина К применялись в режиме монотерапии, целевые показатели МНО существенно отличались от принятых сегодня в клинической практике. Анализ геморрагических осложнений представлен не полностью. Эти обстоятельства затрудняют однозначную интерпретацию результатов этих работ с точки зрения практических рекомендаций* [224–226].

- **Рекомендуется** настоятельно рекомендовать отказ от курения всем пациентам с КИНК, которым выполнена реваскуляризация нижней конечности (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование*) [227].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По данным мета-анализа 29 исследований (в том числе 4 рандомизированных), отказ от курения после шунтирующих сосудистых вмешательств (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование) на артериях нижних конечностей приводил к снижению риска потери проходимости реконструкции в отдаленном периоде в 3,09 раза (95% ДИ 2,34-4,08; p <0,00001)*[227].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность назначения терапии статинами (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы С10АА) для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также для улучшения показателей сохранения конечности всем пациентам с КИНК [228–230].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *По данным ретроспективных исследований, терапия статинами (Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) способствовала повышению проходимости зоны реконструкции, снижению частоты повторных реваскуляризаций (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование) и общей летальности у пациентов после реваскуляризации нижних конечностей (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование)* [198, 228–230].

5.1. Диспансерное наблюдение

- Пациентам после хирургического лечения КИНК **рекомендуется** периодическое клиническое (*визуальное исследование при сосудистой патологии, пальпация при сосудистой патологии*) и/или ультразвуковое обследование (*ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей*) с целью контроля состояния конечности, оценки функции выполненной артериальной реконструкции, выявления признаков рестеноза и клинического рецидива КИНК [231–234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *По данным качественных сравнительных исследований, послеоперационное наблюдение, включающее в себя периодический клинический осмотр (визуальное исследование при сосудистой патологии, пальпация при сосудистой патологии) и/или ультразвуковое исследование (ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей), позволяет эффективно выявлять признаки рестеноза в зоне реконструкции и рецидива ишемии конечности* [231–234]. *В течение первого года после реваскуляризации конечности (аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) более частое проведение контрольного осмотра повышает эффективность диспансеризации* [232].

5. Организация оказания медицинской помощи

Целью медицинской помощи при КИНК является снижение приведенного показателя частоты высоких ампутаций нижней конечности в популяции (число высоких ампутаций нижней конечности на 100000 населения в год).

Основным видом медицинской помощи при КИНК является специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь (хирургическая помощь) в условиях стационара. Виды хирургических вмешательств, выполняемых при КИНК, перечислены в разделе 3.1 настоящих рекомендаций.

Этапы медицинской помощи при КИНК включают в себя квалифицированную и специализированную помощь в условиях стационара или амбулаторного лечебного учреждения (первичной медико-санитарной помощи).

Возможными показаниями к госпитализации пациентов с КИНК являются:

- необходимость оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи - хирургической помощи (см. раздел 3.1)
- развитие у пациента с КИНК тяжелой сопутствующей патологии при отсутствии показаний или наличии противопоказаний к хирургическому лечению КИНК

Основаниями для выписки из стационара являются:

- стабильное и удовлетворительное состояние пациента:

а. после проведенного хирургического лечения;

б. при выявлении противопоказаний к хирургическому лечению;

в. при отказе пациента от предложенного хирургического лечения;

г. при технической невозможности выполнения хирургического вмешательства в условиях данного стационара.

- другие законные основания, предусмотренные федеральными и региональными нормативными актами, а также правилами внутреннего распорядка лечебного учреждения.

Ключевые принципы организации медицинской помощи при КИНК включают в себя:

- уменьшение продолжительности догоспитального этапа (время от момента начала симптомов КИНК до поступления пациента в стационар с целью оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи - хирургической помощи);

- уменьшение продолжительности предоперационной подготовки и обследования в условиях стационара;

- обеспечение мультидисциплинарного подхода к лечению пациента в стационаре;

- обеспечение преемственности в лечении пациента между стационарными подразделениями и на амбулаторном этапе после выписки из специализированного стационара.

С целью уменьшения продолжительности догоспитального этапа при первичном обращении пациента за консультативной помощью в амбулаторное учреждение здравоохранения целесообразно максимально сократить алгоритм обследования. При наличии клинически обоснованных подозрений на КИНК, даже если инструментальные данные о наличии стеноокклюзирующих изменений в артериях конечности (ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей) на момент осмотра отсутствуют, следует в кратчайшие сроки направить пациента в специализированный стационар для решения вопроса о необходимости и срочности хирургического вмешательства. Не рекомендуется инициировать какие-либо лечебные мероприятия у пациентов с КИНК в условиях учреждения амбулаторной помощи без предварительного осмотра врача-специалиста (врача сердечно-сосудистого хирурга) в специализированном стационаре.

При поступлении в специализированный стационар (по направлению из амбулаторного учреждения, а также в экстренном порядке из дома или переводом из другого стационара) проводится ускоренное предоперационное обследование пациента с

целью решения вопроса о необходимости и возможности оказания хирургической помощи, определения спектра планируемых вмешательств и последовательности их выполнения, объема предоперационной подготовки. Из алгоритма предоперационной диагностики следует исключить все нерелевантные исследования, результаты которых не влияют на выбор тактики хирургического лечения КИНК (см. раздел 2). При необходимости дополнительное обследование в связи с имеющимися у пациента хроническими сопутствующими заболеваниями может быть проведено в послеоперационном периоде.

Реализация мультидисциплинарного подхода к лечению КИНК в стационаре предполагает участие специалистов различного профиля в принятии решений относительно тактики ведения пациента и разумное распределение этапов лечения между этими специалистами, что повышает эффективность принимаемых мер и снижает риск неудачи (в частности, риск высокой ампутации нижней конечности). В международных согласительных документах совокупность этих специалистов называют сосудистой командой. Она может включать в себя врача-хирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, (врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению), врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-кардиолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-эндокринолога. В реальных условиях сосудистая команда может быть представлена различными комбинациями этих специалистов в зависимости от особенностей организационно-штатной структуры стационара. При отсутствии в стационаре сосудистой команды либо при отсутствии в сосудистой команде специалиста соответствующего профиля консультативная помощь может быть организована с использованием технологий телемедицины. При отсутствии в стационаре условий для выполнения вмешательства рекомендуется обсудить возможность перевода пациента в другой стационар, располагающий необходимыми для этого специалистами и техническими ресурсами.

Обеспечению преемственности в лечении пациента с КИНК после выписки из стационара способствуют:

- активное использование технологий телемедицины;

- создание единого регистра пациентов с КИНК;

- разработка документов, регламентирующих порядок оказания помощи пациентам с КИНК, с учетом организационно-штатной структуры отделений сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в каждом регионе;

- объединение амбулаторных и стационарных отделений, участвующих в лечении больных обсуждаемой категории, в организационно единую структуру;

- разработка новых тарифов в рамках системы обязательного медицинского страхования, обеспечивающих выполнение хирургической обработки трофических

изменений конечности и реконструктивно-пластических вмешательств (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани, аутодермопластика) на стопе на базе амбулаторных учреждений и дневных стационаров.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N п/п	**Критерии качества**	**Оценка выполнения**
1	Пациентам с подтвержденным диагнозом КИНК при планировании реваскуляризации конечности (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*) выполнены неинвазивные методы исследования (*ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей, магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область)*), а при их отсутствии – инвазивный метод исследования артерий (*ангиография артерий нижней конечности прямая*)	Да/Нет
2.	Пациентам с КИНК при стенооклюзирующих поражениях аорто-подвздошного, бедренно-подколенного, подколенно-берцового или инфрамаллеолярного сегмента выполнена открытая или эндоваскулярная реконструкция (*тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*)	Да/Нет
3.	У пациентов с КИНК и синдромом диабетической стопы выполнена срочная и первоочередная по отношению к реваскуляризации (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование*) условно-радикальная хирургическая обработка зоны трофических и инфекционно-воспалительных изменений (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) в ишемизированном сегменте конечности при наличии у пациента признаков системной воспалительной реакции (4 степень по IDSA, 3 степень по WIfI)	Да/Нет
4.	Пациентам с КИНК выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный для рассмотрения выполнения высокой	Да/Нет

	ампутации нижней конечности при наличии выраженных инфекционно-воспалительных изменений, требующих экстренной или срочной радикальной хирургической обработки (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) с пересечением костных структур проксимальнее голеностопного сустава или в тесной близости от него	
5	У пациентов с КИНК обеспечена преемственность лечения пациента при выполнении хирургической обработки зоны трофических и/или инфекционно-воспалительных (*хирургическая обработка раны или инфицированной ткани*) изменений на базе другого отделения (медицинского учреждения) после реваскуляризации конечности (*аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии*)	Да/Нет
6.	Всем пациентам с КИНК назначена терапия статинами (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы С10АА)	Да/Нет
7.	Пациентам с КИНК после эндоваскулярных вмешательств (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) назначена двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой** и клопидогрелом**	Да/Нет
8.	У пациентов без высокого риска кровотечения после эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей (*баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени*) по поводу КИНК назначена двухкомпонентная антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой** и ривароксабаном** в сочетании с краткосрочным применением клопидогрела** сроком до 1 месяца	Да/Нет
9.	У пациентов с подтвержденным диагнозом облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей назначена монотерапия ацетилсалициловой кислотой** или двухкомпонентная антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой** и ривароксабаном**	Да/Нет

Список литературы

1. Altin S.E. et al. Seasonal variation in U.S. hospitalizations for chronic limb-threatening ischemia // Catheterization and Cardiovascular Interventions. John Wiley and Sons Inc, 2020. Vol. 96, № 7. P. 1473–1480.

2. Agarwal S., Sud K., Shishehbor M.H. Nationwide Trends of Hospital Admission and Outcomes among Critical Limb Ischemia Patients from 2003-2011 // J Am Coll Cardiol. Elsevier USA, 2016. Vol. 67, № 16. P. 1901–1913.

3. Conte M.S. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2019. Vol. 69, № 6. P. 3S-125S.e40.

4. Lazarides M.K. et al. Diagnostic criteria and treatment of Buerger's disease: A review // International Journal of Lower Extremity Wounds. 2006. Vol. 5, № 2. P. 89–95.

5. Vanoli M. et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients // Arthritis Care Res (Hoboken). 2005. Vol. 53, № 1. P. 100–107.

6. Arnaud L. et al. Takayasu arteritis in France: A single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients // Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, 2010. Vol. 89, № 1. P. 1–17.

7. Björck M. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 59, № 2. P. 173–218.

8. Magee R. et al. Growth and Risk Factors for Expansion of Dilated Popliteal Arteries // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2010. Vol. 39, № 5. P. 606–611.

9. Putko R.M. et al. SARS-CoV-2 and limb ischemia: A systematic review // Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. Elsevier B.V., 2021. Vol. 12, № 1. P. 194–199.

10. Mills J.L. et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2014. Vol. 59, № 1.

11. Tyrrell M.R., Wolfe J.H.N. Critical leg ischaemia: an appraisal of clinical definitions. Joint Vascular Research Group // Br J Surg. Br J Surg, 1993. Vol. 80, № 2. P. 177–180.

12. Norgren L. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007. Vol. 33, № 1 SUPPL.

13. Lees T. et al. International variations in infrainguinal bypass surgery - A VASCUNET Report // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2012. Vol. 44, № 2. P. 185–192.

14. Kannel W.B. et al. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study // Circulation. Circulation, 1970. Vol. 41, № 5. P. 875–883.

15. Brahmandam A. et al. Discrepancy in Outcomes after Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia Warrants Separate Reporting of Rest Pain and Tissue Loss // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2021. Vol. 70. P. 237–244.

16. Tsai F.W. et al. Skin perfusion pressure of the foot is a good substitute for toe pressure in the assessment of limb ischemia // J Vasc Surg. 2000. Vol. 32, № 1. P. 32–36.

17. Meloni M. et al. Prevalence, clinical aspects and outcomes in a large cohort of persons with diabetic foot disease: Comparison between neuropathic and ischemic ulcers // J Clin Med. MDPI, 2020. Vol. 9, № 6. P. 1–11.

18. Cranley J.J. Ischemic rest pain // Arch Surg. Arch Surg, 1969. Vol. 98, № 2. P. 187–188.

19. Provan. Pitfalls in the diagnosis of leg pain - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/229951/ (accessed: 23.02.2022).

20. Darling J.D. et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2016. Vol. 64, № 3. P. 616–622.

21. Yotsu R.R. et al. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: Neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type // J Diabetes Complications. Elsevier Inc., 2014. Vol. 28, № 4. P. 528–535.

22. Gardner S.E., Frantz R.A. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers // Biological Research for Nursing. 2008. Vol. 10, № 1. P. 44–53.

23. Dormandy J. et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing // British Journal of Surgery. 1994. Vol. 81. 33–37 p.

24. Criqui M.H. et al. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population // Circulation. Circulation, 1985. Vol. 71, № 3. P. 516–522.

25. Milne W.K., Worster A. Does the Clinical Examination Predict Lower Extremity Peripheral Arterial Disease? // Annals of Emergency Medicine. 2009. Vol. 54, № 5. P. 748–750.

26. Mcgee S.R., Boyko E.J. Physical Examination and Chronic Lower-Extremity Ischemia A Critical Review // Arch Intern Med. 1998. Vol. 158. 1357–1364 p.

27. Salaun P. et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort // Angiology. SAGE Publications Inc., 2019. Vol. 70, № 3. P. 229–236.

28. Met R. et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis // JAMA. JAMA, 2009. Vol. 301, № 4. P. 415–424.

29. Collins R. et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme www.hta.ac.uk // Health Technol Assess (Rockv). 2007. Vol. 11, № 20.

30. Lapeyre M. et al. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: Comparison of MR angiography and digital subtraction angiography // American Journal of Roentgenology. 2005. Vol. 185, № 6. P. 1641–1650.

31. Sultan S., Tawfick W., Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia // J Vasc Surg. 2013. Vol. 57, № 4. P. 1038–1045.

32. Menke J., Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease // Ann Intern Med. Ann Intern Med, 2010. Vol. 153, № 5. P. 325–334.

33. Heijenbrok-Kal M.H., Kock M.C.J.M., Hunink M.G.M. Lower extremity arterial disease: Multidetector CT angiography - Meta-analysis // Radiology. 2007. Vol. 245, № 2. P. 433–439.

34. Seeger J.M., Schmidt J.H., Flynn T.C. Preoperative saphenous and cephalic vein mapping as an adjunct to reconstructive arterial surgery // Ann Surg. Ann Surg, 1987. Vol. 205, № 6. P. 733–739.

35. Soden P.A. et al. Regional variation in patient selection and treatment for lower extremity vascular disease in the Vascular Quality Initiative // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2017. Vol. 65, № 1. P. 108–118.

36. Lee M.S. et al. Clinical Outcomes of Patients With Critical Limb Ischemia who Undergo Routine Coronary Angiography and Subsequent Percutaneous Coronary Intervention // J INVASIVE CARDIOL. 2015. Vol. 27, № 4. 213–217 p.

37. Nishijima A. et al. Coronary Artery Disease in Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Major Amputation or Not // Plast Reconstr Surg Glob Open. Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 5, № 6.

38. Krievins D. et al. Diagnosis of silent coronary ischemia with selective coronary revascularization might improve 2-year survival of patients with critical limb-threatening ischemia // Journal of Vascular Surgery. Elsevier Inc., 2021. Vol. 74, № 4. P. 1261–1271.

39. Choi B.G. et al. Long-term outcomes of peripheral arterial disease patients with significant coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // PLoS One. Public Library of Science, 2021. Vol. 16, № 5 May.

40. Polyantsev A.A. et al. Vstrechaemost' erozivno-yazvennykh porazhenii zheludochno-kishechnogo trakta i krovotechenii u bol'nykh, operirovannykh na arteriyakh nizhnikh konechnostei po povodu kriticheskoi ishemii // Khirurgiia (Sofiia). NLM (Medline), 2021. № 7. P. 57–64.

41. Velescu A. et al. Anemia Increases Mortality after Open or Endovascular Treatment in Patients with Critical Limb Ischemia: A Retrospective Analysis // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2016. Vol. 51, № 4. P. 543–549.

42. Yun W.S. et al. Prevalence of asymptomatic critical carotid artery stenosis in korean patients with chronic atherosclerotic lower extremity ischemia: Is a screening carotid duplex ultrasonography worthwhile? // J Korean Med Sci. 2010. Vol. 25, № 8. P. 1167–1170.

43. Li Z. et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in Chinese patients with lower extremity peripheral arterial disease: A cross-sectional study on 653 patients // BMJ Open. BMJ Publishing Group, 2021. Vol. 11, № 4.

44. Aboyans V. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // European Heart Journal. Oxford University Press, 2018. Vol. 39, № 9. P. 763–816.

45. Nickinson A.T.O. et al. A systematic review investigating the identification, causes, and outcomes of delays in the management of chronic limb-threatening ischemia and diabetic foot ulceration // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2020. Vol. 71, № 2. P. 669-681.e2.

46. Hinchliffe R.J. et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes // Diabetes Metab Res Rev. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 32. P. 37–44.

47. Hertzer N.R., Block P.C. PAD guidelines: ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic) // ACC Cardiosource Review Journal. 2006. Vol. 15, № 5. P. 14–17.

48. Crawford. Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function following reconstructive operation over a twenty-five-year period - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7313940/ (accessed: 23.02.2022).

49. Chiu K.W.H. et al. Review of Direct Anatomical Open Surgical Management of Atherosclerotic Aorto-Iliac Occlusive Disease // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2010. Vol. 39, № 4. P. 460–471.

50. Bosch J.L., Hunink M.G.M. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease // Radiology. Radiology, 1997. Vol. 204, № 1. P. 87–96.

51. Laganà D. et al. Ricanalizzazione delle occlusioni trombotiche arteriose mediante trombectomia rotazionale // Radiologia Medica. 2011. Vol. 116, № 6. P. 932–944.

52. Wissgott C., Kamusella P., Andresen R. Treatment of chronic occlusions of the iliac or femoropopliteal arteries with mechanical rotational catheters // RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2011. Vol. 183, № 10. P. 945–951.

53. Silingardi R. et al. Mechanical thrombectomy in in-stent restenosis: preliminary experience at the iliac and femoropopliteal arteries with the Rotarex System // J Cardiovasc Surg. 2010. Vol. 51, № 4. 543–50 p.

54. Nguyen B.N. et al. Postoperative complications after common femoral endarterectomy // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2015. Vol. 61, № 6. P. 1489-1494.e1.

55. Siracuse J.J. et al. Endovascular treatment of the common femoral artery in the Vascular Quality Initiative // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2017. Vol. 65, № 4. P. 1039–1046.

56. Malgor R.D. et al. Common femoral artery endarterectomy for lower-extremity ischemia: Evaluating the need for additional distal limb revascularization // Ann Vasc Surg. 2012. Vol. 26, № 7. P. 946–956.

57. Ballotta E. et al. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: An 8-year single-center prospective study // Surgery. 2010. Vol. 147, № 2. P. 268–274.

58. Kang J.L. et al. Common femoral artery occlusive disease: Contemporary results following surgical endarterectomy // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2008. Vol. 48, № 4.

59. Bonvini R.F. et al. Angioplasty and provisional stent treatment of common femoral artery lesions // Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013. Vol. 24, № 2. P. 175–183.

60. Deloose K. et al. Endovascular treatment for the common femoral artery: Is there a challenger to open surgery? // Journal of Cardiovascular Surgery. Edizioni Minerva Medica, 2019. Vol. 60, № 1. P. 8–13.

61. Gouëffic Y. et al. Stenting or Surgery for De Novo Common Femoral Artery Stenosis // JACC Cardiovasc Interv. Elsevier Inc., 2017. Vol. 10, № 13. P. 1344–1354.

62. Linni K. et al. Bioabsorbable stent implantation vs. common femoral artery endarterectomy: Early results of a randomized trial // Journal of Endovascular Therapy. Allen Press Publishing Services, 2014. Vol. 21, № 4. P. 493–502.

63. Siracuse J.J. et al. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2016. Vol. 63, № 4. P. 958-965.e1.

64. Humbarger O. et al. Broad variation in prosthetic conduit use for femoral-popliteal bypass is not justified on the basis of contemporary outcomes favoring autologous great saphenous vein // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2019. Vol. 70, № 5. P. 1514-1523.e2.

65. SVS VQI 2016. SVS PSO PATIENT SAFETY ORGANIZATION 2016 Detailed Annual Report VASCULAR QUALITY INITIATIVE.

66. Swedvasc 2020. Nationella kvalitetsregistret för kärlkirurgi.

67. Davies M.G. et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2008. Vol. 48, № 3.

68. Lee H.Y. et al. The effect of severe femoropopliteal arterial calcification on the treatment outcome of femoropopliteal intervention in patients with ischemic tissue loss // Vasc Specialist Int. Korean Society for Vascular Surgery, 2020. Vol. 36, № 2. P. 96–104.

69. Park U.J., Kim H.T., Roh Y.N. Impact of Tibial Runoff on Outcomes of Endovascular Treatment for Femoropopliteal Atherosclerotic Lesions // Vasc Endovascular Surg. SAGE Publications Inc., 2018. Vol. 52, № 7. P. 498–504.

70. Hiramori S. et al. Impact of runoff grade after endovascular therapy for femoropopliteal lesions // J Vasc Surg. 2014. Vol. 59, № 3. P. 720–727.

71. Tokuda T. et al. The Impact of Femoropopliteal Artery Calcium Score after Endovascular Treatment // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2020. Vol. 66. P. 543–553.

72. Smith B.M. et al. Subintimal angioplasty for superficial femoral artery occlusion: poor patency in critical ischaemia // Ann R Coll Surg Engl. Ann R Coll Surg Engl, 2005. Vol. 87, № 5. P. 361–365.

73. Bradbury A.W. et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial // Health Technol Assess (Rockv). 2010. Vol. 14, № 14. P. 1–236.

74. Bradbury A.W. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomised controlled trial // Lancet. Elsevier B.V., 2005. Vol. 366, № 9501. P. 1925–1934.

75. Kodama A. et al. Editor's Choice – Relationship Between Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) and Clinical Outcomes Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia in the Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL)-1 Trial // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 60, № 5. P. 687–695.

76. Bosiers M. et al. ZILVERPASS Study: ZILVER PTX Stent vs Bypass Surgery in Femoropopliteal Lesions // Journal of Endovascular Therapy. SAGE Publications Inc., 2020. Vol. 27, № 2. P. 287–295.

77. Enzmann F.K. et al. Nitinol Stent Versus Bypass in Long Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results of a Randomized Controlled Trial // JACC Cardiovasc Interv. Elsevier Inc., 2019. Vol. 12, № 24. P. 2541–2549.

78. Farber A. et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia // N Engl J Med. N Engl J Med, 2022.

79. Ambler G.K., Twine C.P. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 2.

80. Klinkert P. et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2004. Vol. 27, № 4. P. 357–362.

81. Nierlich P. et al. Alternative Venous Conduits for Below Knee Bypass in the Absence of Ipsilateral Great Saphenous Vein // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2020. Vol. 60, № 3. P. 403–409.

82. Nierlich P. et al. Arm Vein versus Small Saphenous Vein for Lower Extremity Bypass in the Absence of Both Great Saphenous Veins // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2021. Vol. 70. P. 341–348.

83. Faries P.L. et al. The use of arm vein in lower-extremity revascularization: results of 520 procedures performed in eight years // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 2000. Vol. 31, № 1 Pt 1. P. 50–59.

84. Chew D.K.W. et al. Autogenous composite vein bypass graft for infrainguinal arterial reconstruction // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 2001. Vol. 33, № 2. P. 259–265.

85. Chang B.B. et al. The use of spliced vein bypasses for infrainguinal arterial reconstruction // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 1995. Vol. 21, № 3. P. 403–412.

86. Albers M. et al. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2004. Vol. 28, № 5. P. 462–472.

87. Guevara-Noriega K.A., Lucar-Lopez G.A., Pomar J.L. Cryopreserved Allografts for Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia in Patients Without Autologous Saphenous Veins // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2019. Vol. 60. P. 379–387.

88. Gisbertz S.S. et al. Remote endarterectomy versus supragenicular bypass surgery for long occlusions of the superficial femoral artery: Medium-term results of a randomized controlled trial (The REVAS trial) // Ann Vasc Surg. 2010. Vol. 24, № 8. P. 1015–1023.

89. Saaya S. et al. A prospective randomized trial on endovascular recanalization with stenting versus remote endarterectomy for the superficial femoral artery total occlusive lesions // J Vasc Surg. Elsevier Inc., 2022. Vol. 76, № 1. P. 158–164.

90. Mohapatra A. et al. Nationwide trends in drug-coated balloon and drug-eluting stent utilization in the femoropopliteal arteries // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2020. Vol. 71, № 2. P. 560–566.

91. Rastan A. et al. Stent placement vs. balloon angioplasty for popliteal artery treatment: Two-year results of a prospective, multicenter, randomized trial // Journal of Endovascular Therapy. Allen Press Inc., 2015. Vol. 22, № 1. P. 22–27.

92. Laird J.R. et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: Twelve-month results from the RESILIENT randomized trial // Circ Cardiovasc Interv. 2010. Vol. 3, № 3. P. 267–276.

93. Lammer J. et al. Sustained Benefit at 2 Years for Covered Stents Versus Bare-Metal Stents in Long SFA Lesions: The VIASTAR Trial // Cardiovasc Intervent Radiol. Springer New York LLC, 2015. Vol. 38, № 1. P. 25–32.

94. Bertges D.J. et al. Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices objective performance goals for superficial femoral and popliteal artery peripheral vascular interventions // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2021. Vol. 73, № 5. P. 1702-1714.e11.

95. Giannopoulos S. et al. Safety and Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Endovascular Therapy. SAGE Publications Inc., 2020. Vol. 27, № 4. P. 647–657.

96. Dake M.D. et al. Durable Clinical Effectiveness with Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial // Circulation. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 133, № 15. P. 1472–1483.

97. Gray W.A. et al. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial // The Lancet. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 392, № 10157. P. 1541–1551.

98. Gouëffic Y. et al. Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. // Circulation. 2022. P. 101161CIRCULATIONAHA122059606.

99. Bai H. et al. Comparison of Atherectomy to Balloon Angioplasty and Stenting for Isolated Femoropopliteal Revascularization // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2020. Vol. 69. P. 261–273.

100. Dippel E.J. et al. Randomized controlled study of excimer laser atherectomy for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: Initial results from the EXCITE ISR Trial (EXCImer laser randomized controlled study for treatment of FemoropopliTEal in-stent restenosis) // JACC Cardiovasc Interv. Elsevier Inc., 2015. Vol. 8, № 1. P. 92–101.

101. Moxey P.W. et al. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England // British Journal of Surgery. 2011. Vol. 98, № 10. P. 1373–1382.

102. Bluemn E.G. et al. Analysis of Thirty-Day Readmission after Infrainguinal Bypass // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2019. Vol. 61. P. 34–47.

103. Razavi M.K., Mustapha J.A., Miller L.E. Contemporary systematic review and meta-analysis of early outcomes with percutaneous treatment for infrapopliteal atherosclerotic disease // Journal of Vascular and Interventional Radiology. Elsevier Inc., 2014. Vol. 25, № 10. P. 1489-1496.e3.

104. Albers M. et al. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2006. Vol. 43, № 3.

105. Romiti M. et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2008. Vol. 47, № 5.

106. Kurianov P. et al. Popliteal Artery Angioplasty for Chronic Total Occlusions with versus without the Distal Landing Zone // Ann Vasc Surg. Ann Vasc Surg, 2020. Vol. 68. P. 417–425.

107. Bradbury A.W. et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial // Lancet. Lancet, 2023. Vol. 401, № 10390. P. 1798–1809.

108. Dalmia V. et al. Impact of tibial bypass conduit on long-term amputation-free survival and primary patency in the Vascular Quality Initiative // J Vasc Surg. Elsevier BV, 2021.

109. Albers M. et al. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2004. Vol. 28, № 5. P. 462–472.

110. Albers M. et al. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2003. Vol. 37, № 6. P. 1263–1269.

111. Sigala F. et al. Long-term outcomes following 282 consecutive cases of infrapopliteal PTA and association of risk factors with primary patency and limb salvage // Vasc Endovascular Surg. 2012. Vol. 46, № 2. P. 123–130.

112. Hsu C.C.T. et al. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb-threatening ischaemia // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 12.

113. Wu R. et al. Drug-eluting balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arterial disease: A meta-analysis of randomized trials // International Journal of Surgery. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 35. P. 88–94.

114. Zia S. et al. Contemporary outcomes of infrapopliteal atherectomy with angioplasty versus balloon angioplasty alone for critical limb ischemia // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2020. Vol. 71, № 6. P. 2056–2064.

115. Kokkinidis D.G. et al. Laser Atherectomy for Infrapopliteal Lesions in Patients With Critical Limb Ischemia // Cardiovascular Revascularization Medicine. Elsevier Inc., 2021. Vol. 23. P. 79–83.

116. Zhang J. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Eluting Balloon and Stent for Infrapopliteal Artery Revascularization // Vascular and Endovascular Surgery. SAGE Publications Inc., 2017. Vol. 51, № 2. P. 72–83.

117. Ascer E., Veith F.J., Affiliations G. Bypasses to plantar arteries and other tibial branches: an extended approach to limb salvage // J Vasc Surg • • •. 1988. Vol. 8, № 4. 434–475 p.

118. Hughes K. et al. Bypass to plantar and tarsal arteries: An acceptable approach to limb salvage // J Vasc Surg. 2004. Vol. 40, № 6. P. 1149–1157.

119. Brochado-Neto F.C. et al. Vein bypasses to branches of pedal arteries // J Vasc Surg. 2012. Vol. 55, № 3. P. 746–752.

120. Machin M. et al. Systematic review of inframalleolar endovascular interventions and rates of limb salvage, wound healing, restenosis, rest pain, reintervention and complications // Vascular. SAGE Publications Ltd, 2021.

121. Jung H.W. et al. Editor's Choice – Impact of Endovascular Pedal Artery Revascularisation on Wound Healing in Patients With Critical Limb Ischaemia // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2019. Vol. 58, № 6. P. 854–863.

122. Teymen B., Aktürk S. Comparison of drug eluting balloon angioplasty to infrapopliteal artery critical lesions with or without additional pedal artery angioplasty in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia // J Interv Cardiol. Blackwell Publishing Inc., 2018. Vol. 31, № 3. P. 400–406.

123. Nakama T. et al. Clinical Outcomes of Pedal Artery Angioplasty for Patients With Ischemic Wounds: Results From the Multicenter RENDEZVOUS Registry // JACC Cardiovasc Interv. Elsevier Inc., 2017. Vol. 10, № 1. P. 79–90.

124. Ho V.T. et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2020. Vol. 71, № 6. P. 2152–2160.

125. Lu X.W. et al. Meta-analysis of the Clinical Effectiveness of Venous Arterialization for Salvage of Critically Ischaemic Limbs // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006. Vol. 31, № 5. P. 493–499.

126. Schmidt A. et al. Midterm Outcomes of Percutaneous Deep Venous Arterialization With a Dedicated System for Patients With No-Option Chronic Limb-Threatening Ischemia: The ALPS Multicenter Study // Journal of Endovascular Therapy. SAGE Publications Inc., 2020. Vol. 27, № 4. P. 658–665.

127. Schreve M.A. et al. Venous Arterialisation for Salvage of Critically Ischaemic Limbs: A Systematic Review and Meta-Analysis // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2017. Vol. 53, № 3. P. 387–402.

128. Pokrovskii A et al. Arterialization of venous blood flow in the foot in the treatment of severe ischemia in patients with crural arterial occlusions and non-functioning plantar arch [Electronic resource] // Khirurgia (Mosk) . 1990. P. 35–42. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2391935/ (accessed: 10.03.2023).

129. Acin F. et al. Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Endovasc Ther. J Endovasc Ther, 2012. Vol. 19, № 5. P. 585–595.

130. Alexandrescu V.A. et al. Healing of Diabetic Neuroischemic Foot Wounds With vs Without Wound-Targeted Revascularization: Preliminary Observations From an 8-Year Prospective Dual-Center Registry // Journal of Endovascular Therapy. SAGE Publications Inc., 2020. Vol. 27, № 1. P. 20–30.

131. Fossaceca R. et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: Is the angiosome model effective? // Cardiovasc Intervent Radiol. 2013. Vol. 36, № 3. P. 637–644.

132. Jeon E.Y. et al. Clinical outcome of angiosome-oriented infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for isolated infrapopliteal lesions in patients with critical limb ischemia // Diagnostic and Interventional Radiology. AVES Ibrahim Kara, 2016. Vol. 22, № 1. P. 52–58.

133. Iida O. et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia // Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2010. Vol. 75, № 6. P. 830–836.

134. de Athayde Soares R. et al. Concept of Angiosome Does Not Affect Limb Salvage in Infrapopliteal Angioplasty // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2016. Vol. 32. P. 34–40.

135. Söderström M. et al. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers // J Vasc Surg. 2013. Vol. 57, № 2. P. 427–435.

136. Kurianov P. et al. Propensity-matched analysis does not support angiosome-guided revascularization of multilevel peripheral artery disease (PAD) // Vasc Med. Vasc Med, 2022. Vol. 27, № 1. P. 47–54.

137. Acín F. et al. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy // Int J Vasc Med. 2014. Vol. 2014.

138. Ebaugh J.L. et al. Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures // Am J Surg. 2008. Vol. 196, № 5. P. 634–640.

139. Fereydooni A. et al. Rapid increase in hybrid surgery for the treatment of peripheral artery disease in the Vascular Quality Initiative database // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2020. Vol. 72, № 3. P. 977-986.e1.

140. Ray F.S. et al. Femoropopliteal saphenous vein bypass grafts. Analysis of 150 cases // Am J Surg. Am J Surg, 1970. Vol. 119, № 4. P. 385–391.

141. Chang R.W. et al. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease // J Vasc Surg. 2008. Vol. 48, № 2. P. 362–367.

142. Zavatta M., Mell M.W. A national Vascular Quality Initiative database comparison of hybrid and open repair for aortoiliac-femoral occlusive disease // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2018. Vol. 67, № 1. P. 199-205.e1.

143. Starodubtsev V. et al. Better treatment option in chronic superficial femoral artery occlusive disease: comparison of methods (meta-analysis) // J Cardiovasc Thorac Res. Maad Rayan Publishing Company, 2019. Vol. 11, № 3. P. 224–229.

144. Mccoy D.M. et al. The role of isolated profundaplasty for the treatment of rest pain // Arch Surg. Arch Surg, 1989. Vol. 124, № 4. P. 441–444.

145. Fugger R. et al. The Place of Profundaplasty in the Surgical Treatment of Superficial Femoral Artery Occlusion // EurJ Vasc Surg. 1987. Vol. 1. 187–191 p.

146. Jamil Z. et al. Revascularization of the profunda femoris artery for limb salvage // Am Surg. Am Surg, 1984. Vol. 50, № 2. P. 109–111.

147. Akamatsu D. et al. Efficacy of iliac inflow repair in patients with concomitant iliac and superficial femoral artery occlusive disease // Asian J Surg. Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2017. Vol. 40, № 6. P. 475–480.

148. Barral X. et al. Bypass to the perigeniculate collateral vessels. A useful technique for limb salvage: preliminary report on 22 patients // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 1998. Vol. 27, № 5. P. 928–935.

149. de Latour B. et al. Bypass to the Perigeniculate Collateral Arteries: Mid-term Results // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2008. Vol. 35, № 4. P. 473–479.

150. de Luccia N. et al. Limb salvage using bypass to the perigeniculate arteries // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2011. Vol. 42, № 3. P. 374–378.

151. Kang G. Endovascular approach to iliac artery stenosis and restenosis // Indian Heart Journal. Elsevier B.V., 2015. Vol. 67, № 6. P. 514–517.

152. Bekken J.A. et al. Covered Stents vs. Angioplasty for Common Iliac Artery In Stent Restenosis: A Retrospective Comparison // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2021.

153. Tsetis D. et al. Preliminary Experience With Cutting Balloon Angioplasty for Iliac Artery In-Stent Restenosis // J Endovasc Ther. 2008. Vol. 15. 193–202 p.

154. Stahlhoff S. et al. Drug-eluting vs standard balloon angioplasty for iliac stent restenosis: Midterm results // Journal of Endovascular Therapy. Allen Press Inc., 2015. Vol. 22, № 3. P. 314–318.

155. Cassese S. et al. Drug-coated balloon angioplasty for femoropopliteal in-stent restenosis: The repair cooperation: A meta-analysis of individual participant data from 3 randomized trials // Circ Cardiovasc Interv. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 11, № 12.

156. Björkman P. et al. Drug-Coated versus Plain Balloon Angioplasty in Bypass Vein Grafts (the DRECOREST I-Study) // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2019. Vol. 55. P. 36–44.

157. Orioli L. et al. Prevalence, Characteristics, and Prognosis of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Charcot Foot // Journal of Foot and Ankle Surgery. Academic Press Inc., 2021. Vol. 60, № 6. P. 1158–1163.

158. Wukich D.K., Raspovic K.M., Suder N.C. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Charcot Neuroarthropathy // Journal of Foot and Ankle Surgery. Academic Press Inc., 2016. Vol. 55, № 4. P. 727–731.

159. Waibel F.W. et al. Treatment Failures in Diabetic Foot Osteomyelitis Associated with Concomitant Charcot Arthropathy: The Role of Underlying Arteriopathy // International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V., 2022. Vol. 114. P. 15–20.

160. Cates N.K. et al. Peripheral Vascular Disease Diagnostic Related Outcomes in Diabetic Charcot Reconstruction // Journal of Foot and Ankle Surgery. Academic Press Inc., 2019. Vol. 58, № 6. P. 1058–1063.

161. Güneş Y., Sincer İ., Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions // Anatolian Journal of Cardiology. Turkish Society of Cardiology, 2019. Vol. 22, № 2. P. 54–59.

162. Vanheer R. et al. A comprehensive report of long-term outcomes after catheter-directed thrombolysis for occluded infrainguinal bypass grafts // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2019. Vol. 70, № 4. P. 1205–1216.

163. Schrijver A.M. et al. Long-Term Outcomes of Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Lower Extremity Occlusions of Native Arteries and Prosthetic Bypass Grafts // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2016. Vol. 31. P. 134–142.

164. Kuoppala M., Åkeson J., Acosta S. Outcome after thrombolysis for occluded endoprosthesis, bypasses and native arteries in patients with lower limb ischemia // Thromb Res. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 134, № 1. P. 23–28.

165. Comerota A.J. et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts // Am J Surg. Am J Surg, 1996. Vol. 172, № 2. P. 105–112.

166. Weaver F.A. et al. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 1996. Vol. 24, № 4. P. 513–523.

167. Consensus on thrombolysis. Thrombolysis in the Management of Lower Limb Peripheral Arterial Occlusion-A Consensus Document* Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia † DEFINITION AND OBJECTIVE OF THROMBOLYTIC TREATMENT.

168. Giannakakis S. et al. Thrombolysis in peripheral artery disease // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 11, № 4. P. 125–132.

169. Woo K. et al. Use of completion imaging during infrainguinal bypass in the Vascular Quality Initiative // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2015. Vol. 61, № 5. P. 1258–1263.

170. Woo K. et al. Outcomes of completion imaging for lower extremity bypass in the Vascular Quality Initiative // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2015. Vol. 62, № 2. P. 412–416.

171. Normahani P. et al. Applications of intraoperative Duplex ultrasound in vascular surgery: a systematic review // Ultrasound Journal. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2021. Vol. 13, № 1.

172. Lipsky B.A. et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections // Clinical Infectious Diseases. 2012. Vol. 54, № 12.

173. Vas P.R.J. et al. The Diabetic Foot Attack: "'Tis Too Late to Retreat!" // International Journal of Lower Extremity Wounds. SAGE Publications Inc., 2018. Vol. 17, № 1. P. 7–13.

174. Tan J.S. et al. Can Aggressive Treatment of Diabetic Foot Infections Reduce the Need for Above-Ankle Amputation? // Clinical Infectious Diseases. 1996. Vol. 23. 286–91 p.

175. Faglia E. et al. The Role of Early Surgical Debridement and Revascularization in Patients With Diabetes and Deep Foot Space Abscess: Retrospective Review of 106 Patients With Diabetes // Journal of Foot and Ankle Surgery. 2006. Vol. 45, № 4. P. 220–226.

176. Shannon A.H. et al. Impact of the Timing of Foot Tissue Resection on Outcomes in Patients Undergoing Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia // Angiology. SAGE Publications Inc., 2021. Vol. 72, № 2. P. 159–165.

177. Shiraki T. et al. Predictors of delayed wound healing after endovascular therapy of isolated infrapopliteal lesions underlying critical limb ischemia in patients with high prevalence of diabetes mellitus and hemodialysis // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2015. Vol. 49, № 5. P. 565–573.

178. Flores A.M. et al. Benefit of multidisciplinary wound care center on the volume and outcomes of a vascular surgery practice // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2019. Vol. 70, № 5. P. 1612–1619.

179. Haug V. et al. Combined (endo-)vascular intervention and microsurgical lower extremity free flap reconstruction—A propensity score matching analysis in 5386 ACS-NSQIP patients // Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Churchill Livingstone, 2021. Vol. 74, № 5. P. 1031–1040.

180. Randon C. et al. A 15-Year Experience with Combined Vascular Reconstruction and Free Flap Transfer for Limb-Salvage // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2009. Vol. 38, № 3. P. 338–345.

181. Baumeister S. et al. Stellenwert der plastischen chirurgie im interdisziplinären therapiekonzept diabetischer ulzera am fuß // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2004. Vol. 129, № 13. P. 676–680.

182. Clerici G. et al. The use of a dermal substitute to preserve maximal foot length in diabetic foot wounds with tendon and bone exposure following urgent surgical debridement for acute infection Dermal substitute for diabetic foot wounds // International Wound Journal •. 2010. Vol. 7, № 3. 176–183 p.

183. Blume P.A. et al. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers A multicenter randomized controlled trial. 2008.

184. Attinger C.E. et al. The role of intrinsic muscle flaps of the foot for bone coverage in foot and ankle defects in diabetic and nondiabetic patients // Plast Reconstr Surg. Plast Reconstr Surg, 2002. Vol. 110, № 4. P. 1047–1054.

185. Gkotsoulias E. Split Thickness Skin Graft of the Foot and Ankle Bolstered With Negative Pressure Wound Therapy in a Diabetic Population: The Results of a Retrospective Review and Review of the Literature // Foot Ankle Spec. SAGE Publications Ltd, 2020. Vol. 13, № 5. P. 383–391.

186. OHTAS-NPWT. Negative Pressure Wound Therapy An EvidenceBased Analysis. 2006.

187. Tukiainen E., Biancari F., Lepäntalo M. Lower limb revascularization and free flap transfer for major ischemic tissue loss // World J Surg. 2000. Vol. 24, № 12. P. 1531–1536.

188. Igari K. et al. Combined Arterial Reconstruction and Free Tissue Transfer for Patients with Critical Limb Ischemia // Ann Vasc Dis. The Editorial Committee of Annals of Vascular Diseases, 2013. Vol. 6, № 4. P. 706–710.

189. Li X. et al. Reconstruction of the foot and ankle using pedicled or free flaps: Perioperative flap survival analysis // PLoS One. Public Library of Science, 2016. Vol. 11, № 12.

190. Kallio M. et al. Strategies for Free Flap Transfer and Revascularisation with Long-term Outcome in the Treatment of Large Diabetic Foot Lesions // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. W.B. Saunders Ltd, 2015. Vol. 50, № 2. P. 223–230.

191. Oh T.S., Lee H.S., Hong J.P. Diabetic foot reconstruction using free flaps increases 5-year-survival rate // Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2013. Vol. 66, № 2. P. 243–250.

192. Silva L.R. et al. Results of One-Stage or Staged Amputations of Lower Limbs Consequent to Critical Limb Ischemia and Infection // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2018. Vol. 46. P. 218–225.

193. Cheun T.J. et al. Short-term contemporary outcomes for staged versus primary lower limb amputation in diabetic foot disease // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2020. Vol. 72, № 2. P. 658-666.e2.

194. Tsvetkov V.O. et al. Two-phase amputation among critically ill patients with ischemic gangrene of lower limbs as a way to improve treatment outcome. Cohort study // Annals of Medicine and Surgery. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 60. P. 587–591.

195. Fisher D.F. et al. One-stage versus two-stage amputation for wet gangrene of the lower extremity: A randomized study // J Vasc Surg. Elsevier BV, 1988. Vol. 8, № 4. P. 428–433.

196. Mcintyre K.E. et al. Guillotine Amputation in the Treatment of Nonsalvageable Lower-Extremity Infections. 1983.

197. Chopra A. et al. Ambulation and functional outcome after major lower extremity amputation // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2018. Vol. 67, № 5. P. 1521–1529.

198. Suckow B.D. et al. Comparison of graft patency, limb salvage, and antithrombotic therapy between prosthetic and autogenous below-knee bypass for critical limb ischemia // Annals of Vascular Surgery. Elsevier Inc., 2013. Vol. 27, № 8. P. 1134–1145.

199. Jørgensen H.R.I. et al. Selection of amputation level in ischemia: Skin blood flow and perfusion pressure equally predictive // Acta Orthop. Informa Healthcare, 1990. Vol. 61, № 1. P. 62–65.

200. Dowd. Predicting stump healing following amputation for peripheral vascular disease using the transcutaneous oxygen monitor - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3566115/ (accessed: 23.02.2022).

201. Poredoš P., Rakovec S., Gužič-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO2 measurement // Vasa - Journal of Vascular Diseases. 2005. Vol. 34, № 2. P. 108–112.

202. Karkos C.D. et al. Subintimal recanalization of the femoropopliteal segment to promote healing of an ulcerated below-knee amputation stump // J Endovasc Ther. J Endovasc Ther, 2006. Vol. 13, № 3. P. 420–423.

203. Ichihashi S. et al. Percutaneous deep venous arterialization at femoropopliteal segment for unhealed amputated stump ulcer after below the knee amputation // Catheterization and Cardiovascular Interventions. John Wiley and Sons Inc, 2021. Vol. 98, № 1. P. E124–E126.

204. Poi M.J. et al. Percutaneous profunda femoris artery revascularization to prevent hip disarticulation: case series and review of the literature // Am J Surg. Am J Surg, 2012. Vol. 204, № 5. P. 649–654.

205. Manouguian S. [Revascularization of the profunda femoris artery in ischemia of the stump after above knee amputation] // Zentralbl Chir. Zentralbl Chir, 2001. Vol. 126, № 2. P. 157–160.

206. Sanni A., Hamid A., Dunning J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005. Vol. 4, № 5. P. 478–483.

207. Ubbink D.T., Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2013. Vol. 2013, № 2.

208. Vietto V. et al. Prostanoids for critical limb ischaemia // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 1.

209. Brande. Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. The European Study Group // Eur J Vasc Endovasc Surg. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1995. Vol. 9, № 4. P. 426–436.

210. Myhre H.O. et al. Efficacy and clinical tolerance of parenteral pentoxifylline in the treatment of critical lower limb ischemia. A placebo controlled multicenter study. Norwegian Pentoxifylline Multicenter Trial Group // Int Angiol. Int Angiol, 1996. Vol. 15, № 1. P. 75–80.

211. Forster R. et al. Gene therapy for peripheral arterial disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 10.

212. Houghton J.S. et al. Associations of Clinical Frailty with Severity of Limb Threat and Outcomes in Chronic Limb-threatening Ischaemia // Ann Vasc Surg. Elsevier Inc., 2021. Vol. 76. P. 406–416.

213. Ruemenapf G., Morbach S., Sigl M. Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization: A Narrative Review // Journal of Clinical Medicine. MDPI, 2022. Vol. 11, № 8.

214. Sibona A. et al. A single center's 15-year experience with palliative limb care for chronic limb threatening ischemia in frail patients // Journal of Vascular Surgery. Elsevier Inc., 2022. Vol. 75, № 3. P. 1014-1020.e1.

215. Suckow B.D. et al. Predicting functional status following amputation after lower extremity bypass // Annals of Vascular Surgery. 2012. Vol. 26, № 1. P. 67–78.

216. Webster J.B. et al. Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation: A prospective study // J Rehabil Res Dev. 2012. Vol. 49, № 10. P. 1493–1504.

217. Catalano M. et al. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial // J Intern Med. J Intern Med, 2007. Vol. 261, № 3. P. 276–284.

218. Anand S.S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 391, № 10117. P. 219–229.

219. Willems L.H. et al. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Drugs. Drugs, 2022. Vol. 82, № 12. P. 1287–1302.

220. Bonaca M.P. et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2020. Vol. 382, № 21. P. 1994–2004.

221. Hiatt W.R. et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety // Circulation. Circulation, 2020. Vol. 142, № 23. P. 2219–2230.

222. Tepe G. et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy--the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial // Eur Radiol. Eur Radiol, 2012. Vol. 22, № 9. P. 1998–2006.

223. Belch J.J.F., Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2010. Vol. 52, № 4. P. 825-833.e2.

224. Tangelder M.J.D. et al. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): A randomised trial // Lancet. Elsevier B.V., 2000. Vol. 355, № 9201. P. 346–351.

225. Johnson W.C., Williford W.O. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients peripheral arterial bypass procedures: A prospective randomized study // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2002. Vol. 35, № 3. P. 413–421.

226. Sarac T.P. et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure // J Vasc Surg. J Vasc Surg, 1998. Vol. 28, № 3. P. 446–457.

227. Willigendael E.M. et al. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: A meta-analysis // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2005. Vol. 42, № 1. P. 67–74.

228. Henke P.K. et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: Effect on graft patency, limb salvage, and mortality // J Vasc Surg. Mosby Inc., 2004. Vol. 39, № 2. P. 357–365.

229. Abbruzzese T.A. et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts // J Vasc Surg. 2004. Vol. 39, № 6. P. 1178–1185.

230. Tomoi Y. et al. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia // Cardiovasc Interv Ther. 2013. Vol. 28, № 4. P. 374–382.

231. Davies A.H. et al. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the vein graft surveillance randomised trial (VGST) // Circulation. 2005. Vol. 112, № 13. P. 1985–1991.

232. Lundell A. et al. Femoropopliteal-crural graft patency is improved by an intensive surveillance program: A prospective randomized study // Swedish Medical Research Council. Vol. 00759.

233. Ihlberg L. et al. The utility of duplex scanning in infrainguinal vein graft surveillance: results from a randomised controlled study // Eur J Vasc Endovasc Surg. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1998. Vol. 16, № 1. P. 19–27.

234. Abu Dabrh A.M. et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia // Journal of Vascular Surgery. Mosby Inc., 2015. Vol. 62, № 6. P. 1642-1651.e3.

235. Leal C, Almeida N, Silva M, Santos A, Vasconcelos H, Figueiredo P. Appropriateness of Endoscopic Procedures: A Prospective, Multicenter Study. GE Port J Gastroenterol. 2021 May 25;29(1):5-12. doi: 10.1159/000515839. PMID: 35111959; PMCID: PMC8787496.

236. D'Oria M, Berchiolli R, Gargiulo M, Antonello M, Pratesi G, Michelagnoli S, Silingardi R, Isernia G, Veraldi GF, Tinelli G, Giudice R, Ippoliti A, Cappiello P, Martelli M, Lepidi S, Troisi N; OUTSTEPP2 Collaborative Study Group. Bypass vs endovascular treatment for occluded femoro-popliteal stents in patients with critical limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2023 Nov;78(5):1270-1277. doi: 10.1016/j.jvs.2023.07.053. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37532160.

237. Pleger SP, Nink N, Elzien M, Kunold A, Koshty A, Böning A. Reduction of groin wound complications in vascular surgery patients using closed incision negative pressure therapy (ciNPT): a prospective, randomised, single-institution study. Int Wound J. 2018 Feb;15(1):75-83. doi: 10.1111/iwj.12836. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29068153; PMCID: PMC7950196.

238. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases

Приложение А1: Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Акчурин Р.С. – академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, заместитель генерального директора по хирургии НМИЦ кардиологии, Почетный президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов,

Абугов С.А. д.м.н., профессор, заведующий отделением РХМДЛ Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского;

Алекян Б.Г. – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского; Председатель Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Аракелян В.С. – д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой хирургии и ангиологии НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Вачев А.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Самарского государственного медицинского университета; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Барышников А.А. – заведующий отделениями сосудистой хирургии и рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения клиники ЮУГМУ, главный сосудистый хирурги Челябинской области

Белов Ю.В. – академик РАН, д.м.н., профессор, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов

Бородулин А.В. – к.м.н., заведующий отделением Елизаветинской больницы, Санкт-Петербург

Бредихин Р.А. - д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии МКДЦ и МКДЦ, Казань, Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Варава А.Б. - НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России; врач рентген-эндоваскулярный хирург

Виноградов Р.А. – д.м.н. заведующий отделения сосудистой хирургии НИИ краевой клинической больницы № 1 им. С. В. Очаповского. Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Гавриленко А.В. – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии сосудов Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Галстян Г.Р. – д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России;

Жолковский А.В. - заведующий отделением сосудистой хирургии Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центра ФМБА России;

Завацкий В.В. – к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии СПбГБУЗ «Городская Александровская больница»;

Затевахин И.И. – президент РОХ, академик РАН, заведующий кафедрой

факультетской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

Ерошенко А.В. – к.м.н., руководитель направления эндоваскулярных вмешательств клиники К+31; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Ерошкин И.А. – д.м.н., заведующий научным отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, профессор кафедры эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Имаев Т.Э. – д.м.н., руководитель лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова, Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Казаков Ю. И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ТГМУ, Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Кавтеладзе З.А. – д.м.н., проф., руководитель центра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии РГНКЦ, врач рентген-эндоваскулярный хирург

Калашников В.Ю. – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России;

Калинин Р.Е. – д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики РязГМУ им. акад. И.П. Павлова; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Калитко И.М. – к.м.н., ведущий сосудистый хирург ООО «Клиника инновационной хирургии»

Карпенко А.А. – д.м.н., руководитель Центра сосудистой и гибридной хирургии НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Курьянов П.С. – к.м.н., заведующий отделением РХМДЛ больницы Святого Георгия, Санкт-Петербург Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Лепилин П.М.- к.м.н. с.н.с. лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Литвинюк Н.В. - НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Красноярск; врач рентген-эндоваскулярный хирург

Липин А.Н. – д.м.н., профессор кафедры Военно-морской хирургии ВМА им. С.М. Кирова, руководитель Центра спасения конечностей (СПбГБУЗ Городская больница №14)

Матюшкин А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель отделения сосудистой хирургии; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Мухамадеев И.С. – д.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии Пермская краевая клиническая больница;

Нохрин С.П. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе;

Платонов С.А. – к.м.н., руководитель отдела сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Плотников М.В. – к.м.н., доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА

Сапелкин С.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Светликов А.В. – д.м.н., руководитель Центра сосудистой хирургии КБ № 122, Санкт-Петербург; Вице-президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Ситкин И.И. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической стопы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России;

Сокуренко Г.Ю. – д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Член Правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Сорока В.В. – д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Сучков И.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики РязГМУ им. акад. И.П. Павлова; Вице-президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов, член Правления Российкого общества хирургов

Троицкий А.В. – д.м.н., профессор, руководитель Центра сосудистой хирургии и генеральный директор, ФНКЦ ФМБА; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Фокин А.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования ЮУГМУ; Вице-президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Харазов А.Ф. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Чернявский М.А. – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии НМИЦ имени В.А. Алмазова; Член Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

Чупин А.В. – д.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. Вице-президент Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов

У всех участников разработки клинической рекомендации конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2: Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-сердечно-сосудистый хирург
2. Врач-хирург
3. Врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению;
4. Врач-кардиолог
5. Врач ультразвуковой диагностики

В основу данных рекомендаций положен основной принцип доказательной медицины, согласно которому принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей.

Оценка научной обоснованности информации, включаемой в клинические рекомендации (КР), проводится посредством оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности (УУР) тезис-рекомендаций (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

По каждой тезис-рекомендации проводится систематический поиск и отбор публикаций несколькими членами рабочей группы в нескольких в электронных библиографических базах данных в соответствии с определенными критериями.

Определение УДД и УУР проводится на основании найденных по итогам систематического поиска клинических исследований наиболее высокого дизайна (дизайна, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства).

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

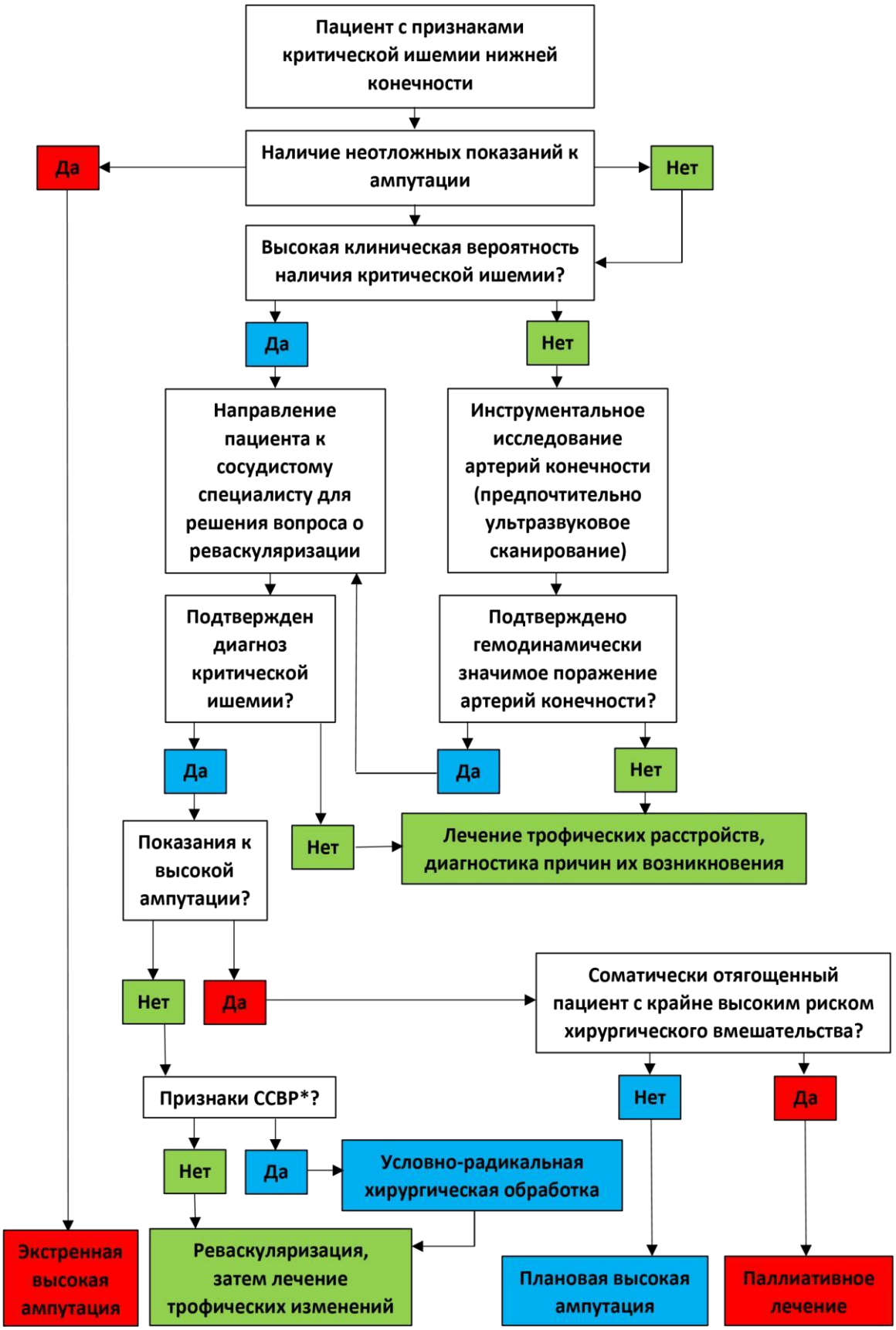
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Настоящие рекомендации разработаны в соответствии с:

- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;
- Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации.ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, 2019 г.;
- Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»;
- Методические рекомендации по разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи;

Приложение Б: Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм принятия решений у пациента с подозрением на критическую ишемию нижней конечности



***ССВР – синдром системной воспалительной реакции**

Приложение Б2. Клинический алгоритм дифференциальной диагностики ишемических и неишемических болей и трофических изменений нижней конечности

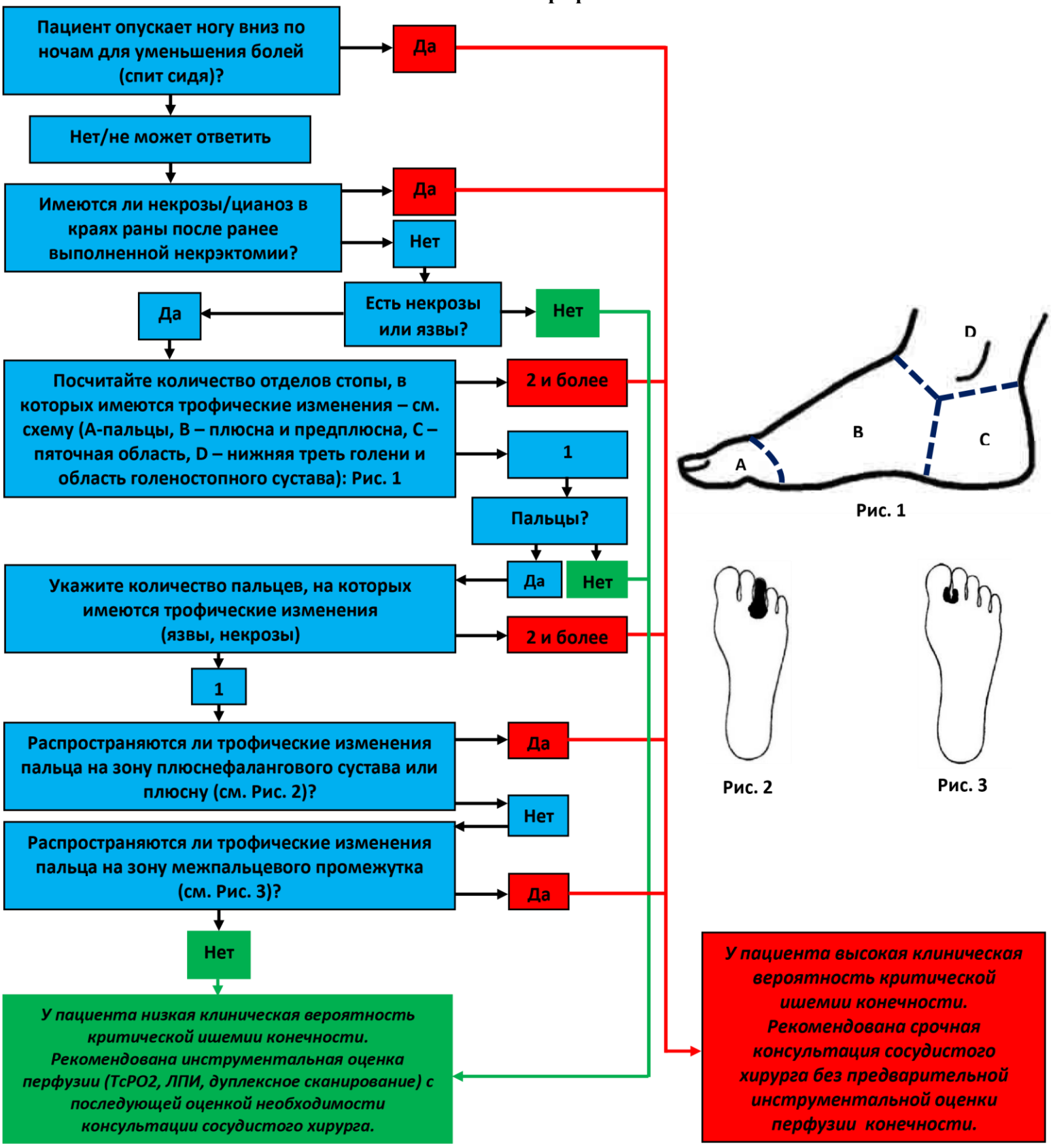


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Приложение В: Информация для пациента

Ишемия – состояние, при котором резко снижается приток крови к какой-либо области тела, в результате чего происходит нарушение функции клеток, а в тяжелых случаях их гибель. Причиной ишемии является сужение или закупорка артерий, несущих кровь от сердца к органам.

Ишемия нижней конечности на ранних стадиях проявляется нарушением ее функции, а именно ограничением дистанции ходьбы.

Критическая ишемия – крайнее проявление нарушения проходимости артерий нижней конечности, которое проявляется интенсивными болями или омертвением тканей конечности в результате критического снижения притока крови. Омертвение тканей может проявляться как длительно незаживающая язва или гангрена (при гангрене кожа приобретает черный цвет).

Основные факторы риска, повышающие вероятность развития ишемии нижней конечности, включают в себя курение, сахарный диабет, пожилой возраст, нарушения липидного обмена, повышенное артериальное давление.

Тревожные симптомы, которые могут свидетельствовать о развитии критической ишемии нижней конечности:

- потертости или язвы на стопе, которые не заживают или заживают слишком медленно;

- сильная боль или чувство онемения в конечности в состоянии покоя;

- гангрена (почернение частей стопы).

При появлении любого из этих симптомов необходимо срочно обратиться за медицинской помощью.

Помимо осмотра специалиста, диагностика критической ишемии нижней конечности может включать в себя:

- ультразвуковое исследование (дуплексное либо триплексное сканирование артерий нижних конечностей) (ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей, дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей);

- магниторезонансную томографию, компьютерную томографию (магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область), компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической области);

- прямую ангиографию (ангиография артерий нижней конечности прямая) (процедуру, при которой непосредственно в артериальную систему нижних конечностей вводят специальное контрастное вещество).

Лечение критической ишемии нижней конечности должно начинаться как можно раньше. В связи с этим очень важно при первых симптомах заболевания обратиться за консультацией к специалисту (врачу-сердечно-сосудистому хирургу), а при отсутствии такой возможности – к врачу-хирургу поликлиники.

Основным методом лечения критической ишемии является хирургический. Чаще всего он представлен одним или несколькими из следующих вмешательств:

- реваскуляризацией (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) (улучшением или полным восстановлением притока крови к конечности);

- некрэктомией (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани) (удалением мертвых и/или инфицированных тканей) или малой ампутацией нижней конечности (удалением мертвых и/или инфицированных тканей с пересечением костных структур на уровне стопы);

- высокой ампутацией нижней конечности (удаление мертвых и/или инфицированных тканей с пересечением костных структур на уровне голени или бедра).

После хирургического лечения необходимо принимать медикаменты, снижающие риск тромбообразования (антитромботические средства). Их выбор осуществляет лечащий врач в зависимости от клинических показаний и противопоказаний.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1: Классификации тяжести хронической ишемии нижней конечности

Название на русском языке: **Классификации тяжести хронической ишемии нижней конечности**

Оригинальное название (если есть): (нет)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 1. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей - М., “Медицина”, 1979, стр 199 – 234;
2. Fontaine R., Kim M., Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. // Helv Chir Acta. 1954. Vol. 21, № 5–6. P. 499–533.
3. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997;26: 517-538.

4. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020; 59: , 173 – 218. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- **другое (уточнить):** Клиническая классификация

Назначение: **Определение тактики лечения пациента**

Содержание (шаблон): Таблица, отражающая степень ишемии нижних конечностей по стадии заболевания и по выраженности ишемических нарушений со стороны мягких тканей нижних конечностей

Ключ (интерпретация): Бальная шкала оценки

Пояснения: В зависимости от стадии заболевания и степени ишемии нижних конечностей определяются показания к хирургическому лечению, хирургической обработке раны или инфицированной ткани и ампутации нижних конечностей. Показания к хирургическому лечению рассматриваются при II-III стадии по классификации Fontaine, IIa-III стадии по классификации А.В. Покровского и при 2-4 категориях поражения по Rutherford. Реваскуляризация с хирургической обработкой раны или инфицированной ткани показаны при сочетании III-IV стадий с трофическими нарушениями по классификациям Fontaine и А.В. Покровского и 5-6 категорий Rutherford. Показания к ампутации нижней конечности рассматриваются при IV стадии по классификациям Fontaine и А.В. Покровского и 6 категории Rutherford.

Стадия болезни	**Классификации**			
	Fontaine	**А.В. Покровского**	**Rutherford**	
			Степень	**Категория**
Асимптомная	I	I	0	0
Легкая ПХ	IIa	IIa (200-1000 м)	I	1
Умеренная ПХ	IIb	IIb (<200 м)	I	2
Выраженная ПХ		III	I	3
Боль в покое	III		II	4
Начальные трофические	IV	IV	III	5
Язва или гангрена			IV	6

Приложение Г2: Классификация поражений артерий нижних конечностей TASC II

Название на русском языке: _ **Классификация поражений артерий нижних конечностей TASC II**

Оригинальное название (если есть): Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. on behalf of the TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007 Jan;45(1 Suppl):S5–S67.https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- **другое (уточнить):** Клинико-анатомическая классификация

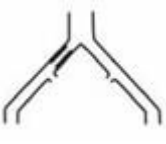
Назначение: **Определение тактики лечения пациента** в зависимости от локализации и протяженности поражения артерий

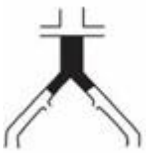
Содержание (шаблон): Таблица классифицирующая и отражающая анатомическую локализацию поражения артерий нижних конечностей по степени и протяженности поражения

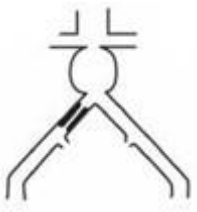
Ключ (интерпретация): Визуальная шкала оценки

Пояснения: В зависимости от локализации и протяженности поражения делается вывод о показаниях к открытым реконструктивным (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование) или эндоваскулярным (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) операциям. При классах поражений A и B рекомендуются эндоваскулярные операции (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии), при класах поражений C и D – открытые операции (тромбэндартерэктомия, аорто-глубокобедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование).

Класс поражения по TASC II	**Аорто-подвздошный сегмент**	**Бедренно-подколенный сегмент**

A	Односторонний или двусторонний стеноз общей бедренной артерии		Единичный стеноз <10 см	
	Односторонний или двусторонний стеноз наружной подвзодшной артерии		Единичная окклюзия <5 см	
B	Стеноз инфраренального отдела аорты <3 см		Множественные поражения (стеноз или окклюзия) каждое из которых <5 см	
	Односторонняя окклюзия общей подвздошной артерии		Единичный стеноз или окклюзия <15 см, не затрагивающий подколенную артерию	
	Единичный или множественный стеноз наружной подвздошной артерии от 3 до 10 см, не затрагивающий общую бедренную артерию		Единичные или множественные поражения с отсутствием дистального кровотока	
	Унилатеральная окклюзия наружной подвздошной артерии, не затрагивающая устье внутренней подвздошной или общей бедренной артерии		Единичная окклюзия <5 см с выраженным кальцинозом, единичный стеноз подколенной артерии	
C	Двусторонняя окклюзия общей подвздошной артерии		Множественные поражения (стеноз или окклюзия) общая длина которых >15 см с выраженным кальцинозом или без него	
	Двусторонний стеноз наружной подвздошной артерии без вовлечения общей бедренной артерии			

	Односторонний стеноз наружной подвздошной артерии с вовлечением общей бедренной артерии			
	Односторонняя окклюзия наружной подвздошной артерии с вовлечением внутренней подвздошной или общей бедренной артерии		Рестеноз или реокклюзия после двух эндоваскулярных реконструкций	
	Односторонняя окклюзия наружной подвздошной артерии с выраженным кальцинозом			
D	Окклюзия инфраренального отдела аорты и общей бедренной артерии		Хроническая окклюзия общей или поверхностной бедренной артерии >20 см с вовлечением подколенной артерии	
	Диффузное поражение с вовлечением инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий			
	Одностороннее диффузное поражение общей, наружной подвздошной и общей бедренной артерии			
	Односторонняя окклюзия общей и наружной подвздошных артерий		Хроническая окклюзия подколенной артерии и проксимального сегмента трифуркации подколенной артерии	
	Двусторонняя окклюзия наружных подвздошных артерий			

	Стеноз подвздошной артерии у пациентов с аневризмой брюшной аорты, не подлежащей эндопротезированию, или с другими поражениями аорты, требующими открытого хирургического вмешательства			

Приложение Г3: Глобальная система оценки тяжести поражения артерий конечности (GLASS)

Название на русском языке: **Глобальная система оценки тяжести поражения артерий конечности (GLASS)**

Оригинальное название (если есть): _ The Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for CLTI: Improving Inter-Observer Agreement

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Wijnand JGJ, Zarkowsky D, Wu B, van Haelst STW, Vonken EPA, Sorrentino TA, Pallister Z, Chung J, Mills JL, Teraa M, Verhaar MC, de Borst GJ, Conte MS. The Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for CLTI: Improving Inter-Observer Agreement. J Clin Med. 2021 Aug 4;10(16):3454. doi: 10.3390/jcm10163454. PMID: 34441757; PMCID: PMC8396876.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- **другое (уточнить):** _Клинико-анатомическая классификация_

Назначение: Определение тактики лечения пациента в зависимости от локализации, протяженности и сочетанного характера поражения артерий нижних конечностей

Содержание (шаблон): Таблица классифицирующая и отражающая анатомическую локализацию поражения артерий нижних конечностей по степени, протяженности и сочетанного характера поражения артерий нижних конечностей

Ключ (интерпретация): _Бальная шкала оценки

Пояснения: В зависимости от локализации, протяженности и сочетанности поражения артерий нижних конечностей делается вывод о показаниях к открытым реконструктивным

(тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) или эндоваскулярным (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) операциям. Показания к конкретному виду операций предполагает сопоставление данных классификации GLASS с данными, полученными по классификации Wifi (подробно приведена ниже).

Аорто-подвздошный сегмент	
I	Стеноз общей и/или наружной подвздошной артерии, окклюзия общей или наружной подвздошной артерии (но не одновременно), стеноз инфраренального отдела аорты; любая комбинация этих состояний.
II	Окклюзия аорты; окклюзия общей и наружной подвздошной артерии; тяжелое диффузное поражение и/или малый диаметр (<6 мм) общей и наружной подвздошной артерии; сопутствующая аневризма; тяжелый диффузный рестеноз в сегменте аорто-подвздошного сегмента
A	Значительное поражение ОБА отсутствует
B	Наличие значительного поражения ОБА (стеноз >50%)

Бедренно-подколенный сегмент	
0	Умеренное или незначительное (<50%) поражение
1	• Общая длина поражения ПБА <1/3 (<10 см) • Может присутствовать единичная фокальная окклюзия • Умеренное или незначительное поражение подколенной артерии
2	• Общая длина поражения ПБА 1/3 – 2/3 (10-20 см) • Может присутствовать окклюзия ПБА <1/3 (10 см), кроме флаш-окклюзии • Фокальный стеноз подколенной артерии <2 см, без вовлечения трифуркации
3	• Общая длина поражения ПБА >2/3 (20 см) • Может присутствовать флаш-окклюзия ПБА <20 см или окклюзия ПБА 10-20 см • Короткий стеноз подколенной артерии 2-5 см, без вовлечения трифуркации
4	• Окклюзия ПБА длиной >20 см • Поражение подколенной артерии >5 см или с вовлечением трифуркации • Любая окклюзия подколенной артерии

Инфрапоплитеальный (берцовый) сегмент	
0	Умеренное или незначительное поражение целевого пути реваскуляризации
1	• Фокальный стеноз артерии голени <3 см
2	• Стеноз на 1/3 длины артерии • Может присутствовать фокальная окклюзия (<3 см) • Нет поражения тибиоперонеального ствола и устьев берцовых артерий
3	• Поражение на 2/3 длины артерии • Окклюзия до 1/3 длины (может включать устья берцовых артерий, но не тибиоперонеальный ствол)
4	• Диффузный стеноз >2/3 длины артерии • Окклюзия >1/3 длины артерии • Любой тип окклюзии тибиоперонеального ствола, если ПББА не является целевой артерией

Варианты поражения артерий стопы	
P0	Целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе, артериальная дуга стопы не затронута
P1	Целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе, артериальная дуга стопы отсутствует или существенно поражена
P2	Целевая артерия, пересекающая лодыжку и спускающаяся к стопе, отсутствует

Приложение Г4: Система классификации тяжести поражения конечности WIfI

Название на русском языке: **Система классификации тяжести поражения конечности WIfI**

Оригинальное название (если есть): WIfI classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Cerqueira LO, Duarte EG, Barros ALS, Cerqueira JR, de Araújo WJB. WIfI classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. J Vasc Bras. 2020 May 8;19:e20190070. doi: 10.1590/1677-5449.190070. PMID: 34178056; PMCID: PMC8202158.

Тип (подчеркнуть):

- **шкала оценки** степени тяжести ишемии, выраженности инфекции мягких тканей, и степени трофических нарушений

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: Определение тактики лечения пациента в зависимости от степени ишемии нижних конечностей, выраженности инфекционных процессов в мягких тканях и степени трофических нарушений вследствие ишемии нижних конечностей.

Содержание (шаблон): Таблица классифицирующая и отражающая оценку степени тяжести раны, ишемии нижних конечностей и тяжести инфекционного процесса в мягких тканях и костях нижних конечностей

Ключ (интерпретация): Бальная шкала оценки

Пояснения: В зависимости от локализации, протяженности и сочетанности поражения артерий нижних конечностей, выраженности трофических нарушений и характеристик имеющейся вследствие ишемии тканей раны и выраженности воспаления мягких тканей делается вывод о показаниях к открытым реконструктивным (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование) или эндоваскулярным (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии) операциям в сочетании с хирургической

обработкой раны или инфицированной ткани или ампутации нижних конечностей. Согласно данной классификационной системе при сочетании I стадии изменений со стороны нижней конечности по классификации WiFi с любой стадией поражений по GLASS (I, II или III) реваскуляризация не рекомендуется. При II стадии поражения артерий нижних конечностей по классификации GLASS реваскуляризация не рекомендуется не зависимо от степени изменений по классификации Wifi, за исключением Wifi-2, когда рекомендуются эндоваскулярные вмешательства (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферических артерий). При сочеании 2-4 стадий поражения по классификации Wifi с 1 стадией поражений по GLASS рекомендуется эндоваскулярная операция (стентирование артерий нижних конечностей, баллонная ангиопластика периферической артерии), а при 3-4 стадии по Wifi в сочетании с 3 стадией по GlASS рекомедуется открытое хирургическое лечение (тромбэндартерэктомия, бедренно-подколенное шунтирование).

W – Оценка степени тяжести раны

Степень тяжести	**Язва**	**Гангрена**
0 Клиническое описание: ишемическая боль в состоянии покоя (обычные симптомы + ишемия 3 степени); раны отсутствуют.	Язва отсутствует	Гангрена отсутствует
1 Клиническое описание: незначительная потеря ткани. Конечность можно сохранить с ампутацией 1 или 2 пальцев или проведением кожной пластикой.	Небольшая неглубокая язва дистального отдела конечности или стопы; кость не обнажена, если язва не ограничена дистальной фалангой.	Гангрена отсутствует
2 Клиническое описание: значительная потеря ткани, возможность сохранения конечности с ампутацией (>3) пальцев стопы или стандартная трансметатарзальная ампутация ± кожная пластика.	Более глубокая рана с обнаженной костью, суставом или сухожилием; пятка обычно не затронута; неглубокая язва пятки, пяточная кость не затронута.	Гангренозные изменения пальцев стопы
3 Клиническое описание: обширная потеря ткани, сохранить конечность возможно только при сложной реконструкции стопы (нетрадиционная трансметатарзальная ампутация,	Обширная глубокая язва, затрагивающая передний отдел стопы и/или средний отдел стопы; глубокая язва пятки на всю толщину ±	Обширная гангрена, затрагивающая передний отдел стопы и/или средний отдел стопы; некроз пятки на всю толщину ±

ампутация по Шопару или Лисфранку); при больших дефектах мягких тканей необходима кожная пластика или комплексное лечение раны.	затрагивающая пяточную кость	затрагивающий пяточную кость

I – Оценка степени тяжести ишемии*

Степень	**ЛПИ**	**Систолическое давление на уровне лодыжки**	**ПД, TcPO2**
0	>0,80	>100 мм рт. ст.	>60 мм рт. ст.
1	0,6-0,79	70-100 мм рт. ст.	50-59 мм рт. ст.
2	0,4-0,59	50-70 мм рт. ст.	30-39 мм рт.ст.
3	<0,39	<50 мм рт. ст.	<30 мм рт. ст.

*Плоская или минимально пульсирующая форма волны пульсового объема соответствует 3 степени. Следует измерить ПАД (измерение артериального давления на периферических артериях) или TcPo2 (определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)), если ЛПИ не определяется из-за несжимаемости (>1.3). Пациентам с диабетом необходимо измерять ПАД. Если кальцификация артерий препятствует получению надежных значений ЛПИ и ПАД, то ишемия документируется на основании значений TcPo2 (определения парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)), давления кожной перфузии или записями пульсового наполнения. Если значения ПАД и ЛПИ указывают на разные степени ишемии, первостепенное значение будет иметь показатель ПАД.

fI – Оценка степени тяжести инфекции

Клиническое проявление инфекции	**SVS**	**Степень тяжести по классификации IDSA/PEDIS**
Симптомы или признаки инфекции отсутствуют Инфекция присутствует, если отмечается не менее 2 признаков: • Локальный отек или уплотнение • Покраснение вокруг язвы размером от >0,5см до <2,0 см • Локальная чувствительность при нажатии или боль • Локальная гиперемия • Гнойное отделяемое (густое, непрозрачное или белое отделяемое с кровью)	0	Инфекция отсутствует
Локальная инфекция, распространяющаяся только на кожу и подкожную клетчатку (не затрагивает более глубокие ткани, систематические признаки, описанные ниже, отсутствуют) Необходимо исключить другие причины воспалительной реакции кожи (например, травма, подагра, острая диабетическая нейроостеоартропатия, трещина, тромбоз, венозный застой)	1	Умеренная
Локальная инфекция (см. описание выше) с покраснением размером >2 см или средняя инфекция, затрагивающая	2	Средняя инфекция

более глубокие, чем кожа и подкожные ткани, структуры (например, абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасциит). Отсутствие признаков системной воспалительной реакции (см. описание ниже)		
Локальная инфекция (см. описание выше) с подозрением на синдром системной воспалительной реакции при наличии двух и более признаков: • Температура >38°C или <36°C • ЧСС >90 ударов в минуту • ЧДД >20 дыхательных движений в минуту или PaCO2 >32 мм рт. ст. • Лейкоциты >12 000 или <4 000 клеток/мм^3 или 10% незрелых форм	3	Тяжелая инфекция [a]

[a] Ишемия может усложнять или повышать степень тяжести любой инфекции. Системная инфекция иногда может проявляться вместе с другими клиническими признаками, такими как гипертензия, спутанность сознания, рвота или метаболические нарушения, например, ацидоз, тяжелая гипергликемия и впервые выявленная азотемия.

Риск высокой ампутации конечности в течение 1 года

	Ишемия – 0				Ишемия – 1					Ишемия – 2				Ишемия – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3		fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

Вероятная польза (необходимость) реваскуляризации (после купирования инфекционного процесса)

	Ишемия – 0				Ишемия – 1					Ишемия – 2				Ишемия – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3		fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

VL – очень низкий риск ампутации/польза реваскуляризации; L – умеренный риск ампутации/польза реваскуляризации; M – средний риск ампутации/польза реваскуляризации; H – высокий риск ампутации/польза реваскуляризации.

Приложение Г5: Классификационная система для определения наличия и тяжести инфекции стопы, разработанная Американским обществом инфекционистов (IDSA) и Международной рабочей группой по диабетической стопе

Название на русском языке: **Классификационная система для определения наличия и тяжести инфекции стопы, разработанная Американским обществом инфекционистов (IDSA) и Международной рабочей группой по диабетической стопе**

Оригинальное название (если есть): _ IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Éric Senneville, Zaina Albalawi, Suzanne A van Asten, Zulfiqarali G Abbas, Geneve Allison, Javier Aragón-Sánchez, John M Embil, Lawrence A Lavery, Majdi Alhasan, Orhan Oz, Ilker Uçkay, Vilma Urbančič-Rovan, Zhang-Rong Xu, Edgar J G Peters, IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023), Clinical Infectious Diseases, 2023;, ciad527, https://doi.org/10.1093/cid/ciad527

Тип (подчеркнуть):

- **шкала оценки** степени тяжести инфекции при диабетической стопе.
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: Определение тактики лечения пациента в зависимости от степени тяжести воспалительных и инфекционных изменений в мягких тканях и костях стопы.

Содержание (шаблон): Таблица классифицирующая и отражающая оценку степени тяжести раневой инфекции при диабетической стопе.

Ключ (интерпретация): Бальная шкала оценки

Пояснения: В зависимости от степени выраженности трофических нарушений и тяжести имеющихся инфекционных и воспалительных процессов в ране определяются показания к хирургической обработке раны или инфицированной ткани (при легкой и средней степени инфицированности) или ампутации нижних конечностей (при тяжелой степени инфекции стопы).

Неинфицированная рана: отсутствие системных или местных признаков инфекции	**1** (Отсутствие инфекции)
Инфицированная рана - Наличие 2 и более признаков инфекции: • местный отек или уплотнение • гиперемия >0,5 см^2 вокруг раневого дефекта • боль или болезненность при пальпации • местное повышение температуры • гнойные выделения - Следует исключить другие причины воспаления кожных покровов (например, травму, подагру, острую нейроостеоартропатию Шарко, перелом, тромбоз, венозный застой)	**2** (Легкая степень)

- Инфекция охватывает только кожный покров или подкожную ткань (без вовлечения глубоких тканей и без системных проявлений, как описано ниже) - Гиперемия не превышает 2 см* вокруг раневого дефекта - Отсутствие местных осложнений и системных признаков инфекции (см. ниже)	
- В инфекционный процесс вовлечены более глубокие анатомические структуры (например, кости, суставы, сухожилия, мышцы) или эртема распространяется >2 $см^2$ от края раны - Отсутствие системных признаков или симптомов инфекции (см. ниже)	**3** (Средняя степень)
- Всякая инфекция стопы с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), как о том свидетельствуют ≥2 нижеследующих признаков: • температура тела >38 °С или <36 °С • пульс >90 уд/мин • частота респирации >20 вздохов/мин или парциальное давление $СО^2$ <4,3 кПа (32 мм рт. ст.) • уровень лейкоцитов в крови >12 000 или <4 000/$мм^3$ или >10% нейтрофильных лейкоцитов	**4** (Тяжелая степень)

Примечание. *В любом направлении от края раны. Наличие клинически значимой ишемии стопы существенно затрудняет как диагноз, так и лечение инфекции.

Утверждено:
Президент
Общероссийской
общественной организации
«Российское общество
дерматовенерологов
и косметологов»
Приказ №34/2025-КР
от 22.12.2025
_____ А.А. Кубанов

Клинические рекомендации

Чесотка

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **B86**

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения: **2025**

Разработчики клинических рекомендаций:

- **Российское общество дерматовенерологов и косметологов**

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 55) от 04.12.2025

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 5

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.3 Эпидемиология заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7

1.5 Классификация заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.6. Клиническая картина заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 12

2.1 Жалобы и анамнез 12

2.2 Физикальное обследование 12

2.3 Лабораторные диагностические исследования 12

2.4 Инструментальные диагностические исследования 13

2.5 Иные диагностические исследования 13

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 15

3.1 Консервативное лечение 15

3.2 Хирургическое лечение 19

3.3 Иное лечение.....19

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечения, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....19

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....20

6. Организация оказания медицинской помощи.....23

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....25

Критерии оценки качества медицинской помощи.....28

Список литературы.....29

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....33

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....34

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....36

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....37

Приложение В. Информация для пациентов.....38

Приложение Г1-Г*N*. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....39

Список сокращений

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

СанПиН – санитарные правила и нормы

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

Термины и определения

Чесотка (scabies) – распространенное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом Sarcoptes scabiei.

Псевдосаркоптоз – заболевание, вызываемое у человека чесоточными клещами животных.

Скабициды - Препараты для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща (P03A, по классификации АТХ)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Чесотка (scabies) – это распространенное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом Sarcoptes scabiei.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудитель – чесоточный клещ Sarcoptes scabiei. По типу паразитизма чесоточные клещи являются постоянными паразитами, большую часть жизни проводящими в коже хозяина и лишь в короткий период расселения ведущими эктопаразитический образ жизни на поверхности кожи. Суточный ритм активности чесоточного клеща объясняет усиление зуда вечером, преобладание прямого пути заражения при контакте в постели в вечернее и ночное время, эффективность назначения препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, на ночь. Взрослая самка при комнатной температуре выживает до 3 суток, при этом патогенные свойства утрачиваются раньше. Самка быстро внедряется в толщу эпидермиса, формируя так называемые «чесоточные ходы», где откладывает яйца, из которых вылупляются личинки. Личинки покидают ходы через отверстия в их крыше и внедряются в волосяные фолликулы, а также проделывают боковые (метаморфические) ходы из материнских. На месте первых возникают фолликулярные папулы, вторых – невоспалительные везикулы. Инвазионными стадиями являются самки и личинки клеща.

1.3 Эпидемиология заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Интенсивный показатель заболеваемости чесоткой в Российской Федерации на 100.000 населения за 13 лет снизился в 5,8 раза: с 64,7 (2010) до 11,2 (2022) [1]. Эпидемиологически значимым контингентом населения при чесотке являются дети, заболеваемость которых значительно выше, чем у взрослых [2]

Очаг при чесотке определяется как группа людей, в которой имеется больной – источник заражения и условия для передачи возбудителя. Очаг с одним больным – потенциальный, с двумя и более – иррадиирующий. Семья – наиболее значимый в эпидемиологическом плане очаг чесотки. В иррадиации очага решающую роль играет контакт с больным в постели в ночное время в период максимальной активности

возбудителя (прямой путь передачи инфекции). Инвазионными стадиями являются самки и личинки.

Второе место по эпидемической значимости занимают инвазионно-контактные коллективы – группы лиц, проживающие совместно, имеющие общую спальню (общежития, детские дома, интернаты, дома престарелых, казармы, «надзорные» палаты в психоневрологических стационарах и др.) при наличии тесных бытовых контактов друг с другом в вечернее и ночное время. Заражение чесоткой происходит преимущественно при тесном телесном контакте в постели в вечернее и ночное время и при интимной связи (прямой путь инвазирования). Непрямой путь заражения (через предметы обихода, одежду и пр.) регистрируется реже. Он наблюдается преимущественно в очагах, где имеются больные чесоткой с распространенным процессом, большой давностью заболевания, норвежской чесоткой, скабиозной эритродермией.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

B86 Чесотка

1.5 Классификация заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации не существует. Выделяют типичные и редкие клинические варианты течения заболевания.

1.6. Клиническая картина заболевания заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Инкубационный период при заражении самками чесоточного клеща практически отсутствует, так как, попав на кожу человека, она сразу внедряется в нее и начинает прокладывать ход. При инвазии личинками можно говорить об инкубационном периоде, который соответствует времени метаморфоза личинки до взрослой самки (около 2 недель).

Зуд – характерный субъективный симптом чесотки, обусловленный сенсибилизацией организма к возбудителю и продуктам его жизнедеятельности. При первичной инвазии зуд появляется спустя несколько дней, а при реинвазии – через сутки. Усиление зуда вечером и ночью связанно с суточным ритмом активности возбудителя.

Высыпания при чесотке обусловлены деятельностью клеща (чесоточные ходы, фолликулярные папулы, невоспалительные везикулы), аллергической реакцией

организма на продукты его жизнедеятельности (милиарные папулы, расчесы, кровянистые корочки), пиогенной микрофлорой (пустулы).

Клинические разновидности чесотки:

- типичная,
- чесотка без ходов,
- чесотка «чистоплотных» или «инкогнито»,
- скабиозная лимфоплазия кожи,
- скабиозная эритродермия,
- норвежская чесотка,
- осложненная чесотка (пиодермией, аллергическим дерматитом, реже – микробной экземой и крапивницей), псевдосаркоптоз.

Типичная чесотка. представлена наличием различных вариантов чесоточных ходов, фолликулярных папул на туловище и конечностях, невоспалительных везикул вблизи ходов, многочисленных линейных расчесов и кровянистых корочек.

Чесоточные ходы – основной клинический симптом чесотки. Прогрызая ход в мальпигиевом слое эпидермиса, самка откладывает яйца, из которых вылупляются личинки.

Выделяют три группы ходов, включающие до 15 клинических вариантов:

1. Исходный (интактный) тип хода и варианты ходов, образование которых связано со способностью кожи реагировать возникновением тех или иных первичных морфологических элементов (папул, везикул, пузырей) на месте внедрение самки клеща и ее жизнедеятельность в процессе прокладывания хода. Эти ходы называются реактивными (исходный тип с везикулой, цепочка везикул, ход в покрышке пузыря, скабиозная лимфоплазия кожи).

Ходы, образующиеся из клинических вариантов ходов первой группы в процессе естественного регресса самих ходов и/или превращения приуроченных к ним первичных морфологических элементов во вторичные.– трещина, точечные или линейные серозные корочки и т.п.

2. Ходы, обусловленные присоединением вторичной инфекции к экссудату полостных элементов ходов первой группы с возникновением на их месте пустул.

3. Типичные ходы имеют вид слегка возвышающейся линии беловатого или грязно-серого цвета, прямой или изогнутой, длиной 5–7 мм. Чесоточные ходы практически у всех больных локализуются на кистях, реже встречаются на сгибательной

поверхности запястий, на стопах, локтях и половых органах мужчин. Локализация ходов на стопах преобладает у больных с давностью заболевания 2 и более месяцев; у лиц, контактирующих с нефтепродуктами и средствами для дезинфекции. «Парные элементы» нельзя рассматривать как диагностический симптом заболевания.

Так называемые «парные элементы» нельзя отождествлять с ходами и рассматривать, как диагностический признак заболевания.

Папулы, везикулы, расчесы и кровянистые корочки преобладают в клинической картине заболевания. Для папул, содержащих клещей, характерны сильный зуд, фолликулярное расположение, небольшие размеры (до 2 мм), а для везикул – мелкие размеры (до 3 мм), отсутствие воспаления («жемчужные» везикулы) и расположение вблизи чесоточных ходов. Клещи присутствуют в 1/3 папул и везикул, остальные – результат аллергической реакции.

Чесотка без ходов регистрируется реже типичной чесотки, выявляется преимущественно при обследовании лиц, бывших в контакте с больными чесоткой, возникает при заражении личинками, существует в первоначальном виде не более 2 недель, клинически характеризуется единичными фолликулярными папулами и невоспалительными везикулами.

Чесотка «чистоплотных», или «инкогнито», возникает у лиц, часто принимающих водные процедуры, особенно в вечернее время, соответствует по своей клинической картине типичной чесотке с минимальными проявлениями.

Скабиозная лимфоплазия кожи клинически проявляется сильно зудящими лентикулярными папулами, локализуется на туловище (ягодицы, живот, подмышечная область), половых органах мужчин, молочных железах женщин, локтях. Персистирует после полноценной терапии чесотки от 2 недель до 6 месяцев. Соскоб эпидермиса с ее поверхности ускоряет разрешение. При реинвазии она рецидивирует на прежних местах.

Скабиозная эритродермия возникает в случаях длительного использования ошибочно назначенных кортикостероидов, антигистаминных средств системного действия, психолептиков, психоаналептиков [3]. Зуд умеренный. и диффузный. Больные обычно не расчесывают, а растирают кожу ладонями и расчесы, как правило, отсутствуют.

Основной симптом – выраженная эритродермия. Гиперкератотические наслоения отсутствуют. Выражен ксероз кожи при минимальном шелушении. Многочисленные чесоточные ходы визуализируются в местах типичной локализации (кисти, запястья, стопы). Короткие ходы (2-3мм) можно выявить и на нетипичных для чесотки участках кожного покрова (лицо, шея, волосистая часть головы, межлопаточная область). В местах,

подверженных давлению (локти и ягодицы), выражен гиперкератоз. Заболевание очень контагиозно.

Норвежская (корковая, крустозная) чесотка – в настоящее время не является редким дерматозом. В РФ более трети дерматологов встречались с ней в клинической практике [4]. Патогенетически значимым механизмом возникновения данной формы чесотки является устранение зуда как защитной реакции организма, направленной на механическое удаление клещей из кожи при расчесывании, что поддерживает численность популяции возбудителя на определенном уровне. Она наблюдается на фоне иммунодефицитов и иммуносупрессивных состояний различного генеза, при длительном приеме гормональных и цитостатических препаратов, нарушении периферической чувствительности, конституциональных аномалиях ороговения, у больных с психическими заболеваниями, принимающими нейролептики и психотропные средства [5, 6]. Норвежская чесотка тяжело протекает у ВИЧ-инфицированных больных [7, 8] и наркоманов [9]. В последние годы причиной норвежской чесотки стала коморбидность соматической патологии различного генеза, среди которой лидируют сердечно-сосудистые заболевания [10-12]. Группой риска являются лица пожилого и старческого возраста. Основными симптомами заболевания являются массивные грязно-желтые, серые или буро-черные корки толщиной от нескольких миллиметров до 2–3 см, вплоть до больших по размеру гиперкератотических корковых наслоении. Число клещей в них достигает до 200 особей на $см^2$, а ходы располагаются многоярусно. Корки ограничивают движения, вызывая болезненные ощущения. На кистях и стопах визуализируется множество чесоточных ходов. Возможно развитие эритродермии. Нередко поражаются ногтевые пластинки кистей и стоп, выпадают волосы, повышается температура тела, увеличиваются регионарные лимфатические узлы. От больных исходит неприятный запах. Заболевание очень контагиозно. Часто в окружении больных возникают микроэпидемии – заражаются все члены семьи, медицинские работники, больные, находящиеся в одной палате.

Осложненная чесотка. Чесотка часто осложняется вторичной пиодермией и дерматитом, реже – микробной экземой и крапивницей. Среди нозологических форм пиодермии преобладают стафилококковое импетиго, остиофолликулиты и глубокие фолликулиты, реже возникают фурункулы и вульгарные эктимы. Импетиго преобладает в местах локализации чесоточных ходов (кисти, запястья, стопы), остиофолликулиты – в местах метаморфоза клещей (переднебоковая поверхность туловища, бедра, ягодицы). Микробная экзема чаще наблюдается в местах локализации скабиозной лимфоплазии кожи, особенно в области ягодиц и на локтях.

Чесотка у детей характеризуется большей распространенностью процесса с вовлечением кожи лица и волосистой части головы, ногтевые пластинки (у грудных детей). Преобладают реактивные варианты чесоточных ходов, пролегающих в покрышке экссудативных морфологических элементов (пузырей, везикул), часто встречается скабиозная лимфоплазия кожи, нередки осложнения (пиодермия, аллергический дерматит, микробная экзема) [13-15]. У детей, особенно грудного возраста, могут поражаться ногтевые пластинки [6]. Чесотка у грудных детей в отличие от взрослых проявляется в виде отечных серопапул и пузырьков, чем напоминает клиническую картину строфулюса. Высыпания и чесоточные ходы у них часто локализуются на ладонях и подошвах, особенно в области тыльной поверхности стоп и на их внутреннем своде. У ежедневно купающихся детей чесоточные ходы едва заметны, чаще всего их можно видеть только на подошвах, где роговой слой более развит и разрушение ходов задерживается. Наиболее частым осложнением чесотки является бактериальная суперинфекция, обусловленная как *S. aureus*, так и *S. pyogenes*. При несвоевременно начатой антибактериальной терапии у пациента может развиться постстрептококковый гломерулонефрит [48].

Чесотка у лиц пожилого возраста имеет определенные особенности: чесоточные ходы единичные в связи с инволюцией потовых желез, преобладают интактные варианты; везикулы и папулы малочисленны, много кровянистых корочек и расчесов. При большой давности заболевания и нарушении схем лечения (обработка препаратами для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща, не всего кожного покрова) клещи мигрируют на лицо, волосистую часть головы, за ушные раковины, где формируют чесоточные ходы. Заболевание персистирует. Коморбидность соматической патологии различного генеза является предпосылкой развития норвежской чесотки, скабиозной эритродермии, чесотки с множественными высыпаниями скабиозной лимфоплазии кожи на различных участках кожного покрова, рецидивирующей пиодермии.

Диагностические симптомы при чесотке:

1. симптом Арди – пустулы и гнойные корочки на локтях и в их окружности;
2. симптом Горчакова – кровянистые корочки в области локтей и в их окружности;
3. симптом Михаэлиса – кровянистые корочки и импетигинозные высыпания в межъягодичной складке с переходом на крестец;
4. симптом Сезари – обнаружение чесоточного хода пальпаторно в виде легкого полосовидного возвышения.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания

Диагноз чесотки устанавливается на основании комплекса клинических, эпидемиологических данных, подтвержденных лабораторными исследованиями, направленными на обнаружение возбудителя, а также после положительного эффекта от пробной терапии препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща (ex juvantibus).

2.1 Жалобы и анамнез

Больных беспокоит зуд, усиливающийся в вечернее и ночное время – характерный субъективный симптом чесотки, высыпания на кистях, запястьях, передней поверхности тела, ягодицах, половых органах у мужчин. Наличие заболевания у контактных лиц.

2.2 Физикальное обследование

Объективные клинические проявления чесотки, выявляемые при объективном обследовании, описаны в разделе «Клиническая картина».

- **Рекомендовано** для улучшения визуализации чесоточных ходов применять: метод прокрашивания высыпаний раствором йода, анилиновыми красителями, тушью или чернилами или метод масляной витропрессии – надавливание предметным стеклом на предполагаемый чесоточный ход после предварительного нанесения минерального масла [31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *За счет обескровливания капиллярного русла при надавливании предметным стеклом улучшается визуализация поверхностных кожных включений.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендовано** микроскопическое исследование с использованием 40% молочной кислоты материала, полученного при соскобе кожи (эпидермиса) в местах локализации чесоточных ходов, лентикулярных папул, везикул вблизи ходов и фолликулярных папул на туловище. При выявления предполагаемой самки чесоточного клеща в ходе можно использовать метод ее извлечения стерильной иглой с последующим микроскопированием [17-18, 31,34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии. *Результат считается положительным, если специалист, проводящий исследование, обнаружил в препарате самку клеща, личинку, яйца и опустевшие яйцевые оболочки. Фекалии возбудителя не являются достоверным критерием диагностики. Их наличие свидетельствует о необходимости провести исследование повторно. В амбулаторных условиях при большом потоке больных максимальный эффект лабораторной диагностики обеспечивается в том случае, если врач отмечает несколько мест для забора материала, а лаборант проводит соскоб эпидермиса на этом участке и микроскопирует приготовленный препарат.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** при необходимости проведения дифференциальной диагностики пациентам с чесоткой осмотр кожи под увеличением (дерматоскопия) [4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *чесоточный ход выглядит как беловатая линия, в месте выхода самки клеща можно выявить небольшую темно-коричневую дельтаобразную структуру, которая является телом взрослой самки клеща. Чесоточный ход, наполненный яйцами, выглядит как «нить жемчуга».* ***Дерматоскопия*** *является эффективным методом обследования больного чесоткой* [16, 17]. *Ее использование позволяет выявить возбудителя непосредственно в коже. Диагностическая значимость дерматоскопии возрастает при наличии чесоточных ходов, приуроченных к экссудативным морфологическим элементам (везикулы, пузыри, пустулы). У больных со скабиозной эритродермией и норвежской чесоткой клещи методом дерматоскопии выявляются даже во внешне неизмененной коже [19-20]. Методом дерматоскопии можно вывить клещей и их яйца. Положительный результат при типичной чесотке регистрируется в 100% случаев, при чесотке без ходов – в 32%. Фото- и видеорегистрация клещей при дерматоскопии позволяет сохранять цифровое изображение и решать с больным спорные вопросы.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендовано** использовать метод скотч-проб для обнаружения клещей на поверхности кожи и постельных принадлежностях. Его целесообразно применять только при норвежской чесотке, скабиозной эритродермии, большом числе чесоточных ходов и множественных свежих высыпаний скабиозной лимфоплазии кожи [21, 35].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Обнаружение клещей на липкой ленте свидетельствует о возможности реализации непрямого пути заражения в очагах чесотки.*

- **Рекомендовано** при подозрении на чесотку использовать метод прокрашивания для верификации чесоточных ходов. Подозрительный на чесоточный ход элемент смазывают йодом или другими антисептиками и дезинфицирующими средствами [4, 5, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** при необходимости уточнения диагноза метод осмотра кожи через стекло при надавливании (витропрессия), который позволяет быстро обнаружить чесоточный ход [31].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *За счет обескровливания капиллярного русла при надавливании предметным стеклом улучшается визуализация поверхностных кожных включений. Просветляющий эффект усиливается после предварительного нанесения минерального масла на предполагаемый чесоточный ход*.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Лечение неосложненной чесотки

- **Рекомендовано** для эрадикации чесоточного клеща у взрослых и детей от 3 лет применение препаратов на основе препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща: бензилбензоата** эмульсия, мазь [8-14].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *Для детей в возрасте от 3 до 5 лет применяют (согласно инструкции к препарату бензилбензоат**) 10% эмульсию (путем разведения 20%) и мазь, для лиц старше 5 лет – 20% эмульсию и мазь бензилбензоата**. Перед началом лечения (при отсутствии осложнений) больному рекомендуется вымыться с мылом. Эмульсия перед употреблением взбалтывается. Препараты наносят на кожу вечером двукратно – в 1-й и 4-й дни лечения. Кисти после обработки не следует мыть в течение 3 часов. Если возникла необходимость помыть руки, то их следует обработать повторно. Втирание препарата целесообразно проводить в следующей последовательности: руки – туловище – ноги. При нанесении на кожу нередко возникает жжение, которое проходит через несколько минут, о чем необходимо предупредить больного. После 12-часовой экспозиции на коже препарат можно смыть. Следует избегать попадания бензилбензоата** на слизистые оболочки. Лечения осложнений чесотке (пиодермия, аллергический дерматит и пр.) проводят во 2, 3 и последующие дни курса. На 5 день больному рекомендуется вымыться и сменить нательное и постельное белье.*

*Учитывая, что эмульсия бензилбензоата** выпускается в виде 20% концентрации для лечения детей в возрасте от 3 до 5 лет перед втиранием в кожу этот препарат следует разбавить теплой водой в соотношении 1:1. Не применяется бензилбензоат** у беременных и детей до 3 лет в связи с имеющимися противопоказаниями [8-14].*

- **Рекомендуется** для лечения взрослых и детей с года с чесоткой наружное применение препаратов для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща: перметрин 5% концентрат для приготовления эмульсии для наружного применения [10, 18-20;26-29, 32, 36-39]

Уровень убедительности рекомендаций – С, (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *В России выпускается 5% концентрат перметрина в этаноле для приготовления 0,6% эмульсии для наружного применения [14, 16, 23, 33].*

Водная 0,6% эмульсия готовится ex tempore путем разбавления 12 мл 5% концентрата перметрина в этаноле водой комнатной температуры (100 мл). Втирание препарата проводится 1 раз в день на ночь в 1-ый и 4-ый дни курса. Детям применяется, начиная с года. С осторожностью используется при лактации [41,42] и у беременных [42, 43].

- **Рекомендовано** для лечения чесотки у взрослых и детей от 2 лет наружное применение серосодержащих средств:

сера, концентрация 33,3% (sulphur praecipitatum) [9,10,13,14,31, 24, 25, 27, 29, 3, 44].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Не рекомендуется применять во время беременности и детям до 2 лет. Серная мазь наносится на кожу после мытья с мылом 1 раз в день на ночь в течение дней. Длительность курса зависит от распространенности процесса. Препарат втирают в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы. Утром мазь можно смыть. Использование 33% концентрации часто приводит к развитию аллергического дерматита. Не рекомендуется применять во время беременности и детям до 2 лет. Детям рекомендуется готовить ex tempore серную мазь от 5 до 20%; для лечения грудных детей используют серную масляную взвесь 5% ex tempore.[48]*

3.1.2 Лечение чесотки у беременных

- **Рекомендуется** использовать перметрин [28, 36, 37, 59]. В России используют 0,6% водную эмульсию перметрина, приготовленную из 5% концентрата перметрина в этаноле [6, 17, 18].

или мазь #бензилбензоат** 20% [51,59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии*:** *Применять с осторожностью.*

3.1.3. Лечение чесотки у детей от года до 3 лет

- **Рекомендуется у детей старше года** использовать перметрин [28, 36, 37]. Применяют 0,6% водную эмульсию перметрина, приготовленную из 5% концентрата перметрина в этаноле [6, 17, 18, 50]. **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии. *Препарат наносят однократно вечером и втирают в кожу. Через 8–12 ч необходимо препарат тщательно смыть. Эмульсию втирают на 1-й и 4-й дни лечения. Повторная обработка возможна не раньше, чем через 8 дней [50,54].*

Втирание препарата для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, проводится в весь кожный покров, включая лицо, шею и волосистую часть головы. Желательно ушной палочкой обработать доступные участки кожи под ногтевыми пластиками. Детям с 3 лет можно использовать 5% мазь на основе серы (приготовленная ex tempore) [6, 27, 39,48]. Вопрос о лечении детей в этого возраста 5% серной мазью может быть решен в лечебном учреждении специальной комиссией. Родители или опекуны ребенка должны получить от врача подробную инструкцию по использованию препарата и дать ему информированное согласие на проведение лечения, как в стационаре, так и в домашних условиях.

3.1.4. Лечение чесотки у детей до года

В настоящее время в России отсутствуют официально зарегистрированные препараты для лечения данной возрастной группы детей. [26, 27, 30, 45,46].

- **Рекомендовано** у грудных детей для лечения чесотки применять 5% серную масляную взвесь (ex tempore Sulfuri prec. 5.0, Ol. Helianthi ad100.0) [48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В практической деятельности применяют с 6 месяцев эмульсию 10% #бензилбензоат** местно,* препарат разводят кипяченной водой в соотношении 1:1. *[48, 49, 58,61].*

3.1.5. Лечение чесотки, осложненной пиодермией

- **Рекомендовано** лечение чесотки, осложненной вторичной пиодермией, начинать с втирания препарата для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, для устранения зуда, способствующего нарушению целостности кожных покровов [18-23].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Предпочтение отдается препаратам для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, нанесение которых не требует интенсивного втирания и не способствует распространению инфекции по коже. В 1-ый день вечером пустулы тушируют препаратами из группы антисептиков и анилиновых красителей (растворами анилиновых красителей, 5% перманганата калия, повидон-йода). После подсыхания антисептиков и дезинфицирующих средств проводят обработку 0,6%*

*водной эмульсией перметрина, 10% или 20% эмульсией бензилбензоата** (с учетом возраста пациента). Это устраняет зуд, как причину нарушению целостности кожных покровов. Второй раз препарат для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, осторожно втирают на 4-ый день курса. Лечение пиодермии проводят во 2-ой, 3-ий и последующие дни. Вопрос о мытье больного перед втиранием препарата для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, решается врачом индивидуально, учитывая возможность диссеминации инфекци*и [4, 6, 18, 47].

Препарат для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, втирают в 1-ый и 4-ый дни курса, при этом во 2-ой и 3-ий дни проводят лечение пиодермии.

Лечение аллергического дерматита проводят во 2-ой, 3-ий и последующие дни Лечение аллергического дерматита проводят в соответствии с клиническими рекомендациями для данного дерматоза.

Лечение чесотки, осложненной микробной экземой начинают с лечения микробной экземы в соответствии с клиническими рекомендациями «Экзема». После разрешения инфильтрации и отхождения корок на ее месте нередко хорошо визуализируются лентикулярные папулы, нередко множественные (скабиозная лимфоплазия).

3.1.7. Лечение чесотки при наличии скабиозной лимфоплазии кожи

- **Рекомендуется** первоначально провести лечение чесотки одним из группы препаратов для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща (скабицидов) в вечернее время в 1-ый и 4-ый дни курса. Скабиозная лимфоплазия кожи разрешается быстрее, если перед началом специфической терапии эпидермис с поверхности папул соскоблить стерильным скальпелем до появления капелек крови. Дефект кожи обработать препаратом из группы антисептиков и дезинфицирующих средств (анилиновые красители, 5% раствор перманганата калия, раствор повидон-йод и др.). Утром в лентикулярные папулы следует втирать крема/ мази, содержащие кортикостероиды для дерматологического применения [51,52, 55]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. *Если после разрешения основных клинических проявлений чесотки скабиозная лимфоплазия персистирует, то кортикостероиды для дерматологичесого применения можно использовать под окклюзионную повязку или использовать, ультрафонофорез лекарственный с данными препаратами, за исключением случаев, локализации процесса на половых органах. Можно применять криодеструкцию кожи.*

3.1.8. Лечение норвежской (крустозной, корковой) чесотки

При лечении норвежской чесотки: **рекомендуется** вечером обработать больного препаратом из группы для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща

(скабицидом) для уничтожения активных стадий возбудителя и снижения контагиозности пациента. Перед этим наносят препарат, обладающий кератолитическим действием (5% и 10% салициловая кислота (мазь) [4, 6, 18, 21, 53, 54, 56, 57,58, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Лечение рекомендуется проводить до полного отхождения корок. Далее больного в течение 2–3 дней обрабатывают в вечернее время только скабицидом. Для лучшего проникновения препарата целесообразно взрослым использовать жидкие лекарственные формы* препарата из группы для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща (*скабицидов) (эмульсия бензилбензоата** и 0,6% эмульсия перметрина) взрослым и детям старше 3 лет и наносить их на кожу с помощью бытовых ручных распылителей. Важным условием является регулярное исследование соскобов эпидермиса для выявления чесоточного клеща. При обнаружении подвижных особей рекомендуется курс специфической терапии повторить со сменой* препарата из группы для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща (*скабицида*).

При отсутствии эффекта от лечения необходимо исключить реинвазию.

3.1.9. Лечение скабиозной эритродермии

Лечение проводится также, как и при норвежской чесотке, но без использования кератолитических средств.

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

3.3 Иное лечение

Диетотерапия не показана.

Обезболивание не проводится.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечения, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** лечение пациентов с установленным диагнозом чесотки проводить одновременно с организацией комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в соответствии с действующими санитарными правилами и нормами [15, 25, 13, 17, 18, 33, 44, 53]

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

1. Каждый случай чесотки с вновь установленным диагнозом подлежит регистрации и учету в установленном порядке в медицинских организациях, а также в территориальных органах, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.
2. Выявление и обследование источника заражения и контактных лиц. Определение контингента контактных лиц, подлежащих профилактическому лечению. Обращается серьезное внимание на половых партнеров, как в семье, так и вне нее.
3. Выявление очагов чесотки и работа по их ликвидации. Члены организованных коллективов осматриваются медицинскими работниками на местах.
4. Профилактическая обработка показана лицам, бывшим в тесном бытовом и половом контакте с больным чесоткой, членам семей и членам инвазионно-контактных коллективов, живущих с больным в одном помещении. Осуществляется однократная обработка всего кожного покрова одним из противочесоточных препаратов. Лечение больных и профилактическое лечение контактных лиц проводят одновременно.
5. Срок наблюдение за очагом чесотки при полноценном лечении больных и профилактической обработке контактных лиц в семейных очагах и организованных коллективах составляет две недели. Осмотр членов очага в данном случае проводят дважды – при выявлении больного и через две недели. В организованных коллективах, где профилактическая обработка контактных лиц не проводилась, осмотр осуществляют трижды с интервалом 10 дней.
6. Диспансерное наблюдение за больными чесоткой осуществляет врач-дерматовенеролог. При чесотке без ходов, типичной чесотке, чесотке «инкогнито» после полноценного курса терапии и проведения полного комплекса профилактических мероприятий в очаге больной осматривается дважды: после завершения курса терапии и через 2 недели. Длительность диспансерного наблюдения

увеличивается при чесотке, осложненной пиодермией, дерматитом, микробной экземой, при скабиозной лимфоплазии кожи, скабиозной эритродермии и норвежской чесотке. Больной снимается с учета через 2 недели после полного разрешения всех клинических проявлений заболевания.

7. Дети дошкольного и школьного возраста при наличии чесотки отстраняются от посещения организованных коллективов на время проведения лечения. Допуск в образовательные организации возможен только после завершения комплекса лечебно-профилактических мероприятий с подтверждающей справкой врача.
8. Персистирующая скабиозная лимфоплазия кожи не является противопоказанием для допуска детей в организованные коллективы, т.к. пациент после качественной терапии утрачивает контагиозность для окружающих. Лентикулярные папулы представляют собой иммуноаллергическую реакцию кожи, а возбудитель в них отсутствует.
9. Снятие больного с диспансерного учета осуществляется после разрешения всех клинических проявлений заболевания. Прогноз при чесотке благоприятный.
10. Проведение текущей дезинфекции в очаге осуществляет сам больной или ухаживающий за ним член семьи. Лечащий врач обучает их методике проведения текущей дезинфекции, направленной на уничтожение возбудителя на постельных принадлежностях, одежде и предметах личной гигиены больного. У каждого пациента обязательно должны быть отдельная кровать, постельные принадлежности и предметы индивидуального пользования (полотенце, мочалка, тапочки, халат).
11. Обеззараживание постельных принадлежностей, нательного белья, полотенец осуществляется путем стирки при температуре 70-90^{o}, либо замачиванием на час в хлорсодержащих растворах. Верхнюю одежду обеззараживают, проглаживая вещи с обеих сторон горячим утюгом, обращая особое внимание на карманы. Для дезинсекции текстильных изделий, обуви, детских игрушек используются препараты, предназначенные для этих целей на основе перметрина и малатиона. Часть вещей, не подлежащих термической обработке, может быть вывешена на открытый воздух на 3 дня. Для дезинфекции ряда вещей (детские игрушки, обувь, одежда) можно применять способ временного исключения из пользования, для чего их помещают на 3 дня в герметически завязанные полиэтиленовые пакеты.
12. Заключительная дезинфекция обязательно проводится в стационарах после выписки больного чесоткой. Для этого вещи обрабатываются в дезинфекционной камере, помещения и предметы обстановки обрабатывают дезинсекционными средствами,

имеющими государственную регистрацию и в соответствии с действующими СанПиНами.

13. Дезинсекция помещений обязательно проводится при массовых вспышках чесотки в организованных коллективах, в семейных очагах при наличии нескольких больных, а также пациентов с норвежской чесоткой и скабиозной эритродермией, а также с приемного отделения больницы в случае выявления больного чесоткой при госпитализации.
14. Активное выявление больных при профилактических медицинских осмотрах различных групп населения (декретированные контингенты, детские коллективы, лица призывного и приписного возраста, школьники в начале учебного года, абитуриенты, военнослужащие и т.п.).
15. Обязательный осмотр на чесотку больных, обратившихся в поликлиники, амбулатории, медсанчасти и при госпитализации в лечебно-профилактические учреждения любого профиля.
16. При неблагоприятной эпидемической ситуации в регионе в целях предотвращения заноса и распространения чесотки в больших организованных коллективах (армия, флот, тюрьмы) профилактической обработке препаратами для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща (скабицидами) подлежат все лица, вновь прибывающие в карантинную зону. Для этой цели взрослым и детям с 1 года подходят препараты в жидкой форме (5% концентрат перметрина в этаноле).

17. Активное выявление больных.

18. Привлечение и обследование источников заражения, контактных лиц, определение контингента контактных лиц, подлежащих профилактическому лечению.

19. Осмотр членов организованных коллективов проводят медицинские работники на местах.

20. Больным чесоткой обеспечивается диспансерное наблюдение у врача-дерматовенеролога.

21. Рекомендуется проведение профилактического лечения лицам, находящимся в тесном бытовом и половом контактах, членам семей и членам инвазионно-контактных коллективов, живущих с больным в одном помещении, путем однократной обработки кожи одним из других препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща. Лечение больных и профилактическое лечение контактных лиц в очаге проводят одновременно.

22. При полноценном лечении больных и профилактической обработке контактных лиц в семейных очагах и организованных коллективах срок наблюдения

составляет две недели, осмотр при этом проводят дважды – при выявлении больного и через две недели. В организованных коллективах, где профилактическое лечение контактных лиц не проводилось, осмотр осуществляют трижды с интервалом 10 дней.

23. При выявлении чесотки у детей дошкольного и школьного возраста, на время проведения лечения они отстраняются от посещения дошкольных образовательных и общеобразовательных организаций. Они могут быть допущены в образовательные организации только после завершения комплекса лечебно-профилактических мероприятий с подтверждающей справкой врача.

24. Контроль излеченности проводится на 3 и 10 дни после окончания лечения.

25. При чесотке без ходов, типичной чесотке, чесотке «инкогнито» после полноценного курса терапии и проведения полного комплекса профилактических мероприятий в очаге срок наблюдения за больными составляет 2 недели.

26. Длительность диспансерного наблюдения увеличивается при чесотке, осложненной пиодермией, дерматитом, микробной экземой, при скабиозной лимфоплазии кожи, скабиозной эритродермии и норвежской чесотке.

27. Лечащий врач инструктирует больного чесоткой или лицо, осуществляющее уход, по методике проведения текущей дезинфекции, направленной на уничтожение возбудителя на постельных принадлежностях, одежде и предметах личной гигиены больного. Проводит текущую дезинфекцию сам больной или ухаживающий за ним член семьи. Текущая дезинфекция проводится в присутствии больного с момента выявления заболевания и до его выздоровления или госпитализации.

28. По окончании амбулаторного лечения (или госпитализации) проводится заключительная дезинфекция: вещи обрабатываются в дезинфекционной камере, помещения и предметы обстановки обрабатывают дезинсекционными средствами, имеющими государственную регистрацию, и в соответствии с действующими СанПиНами.

29. Больной снимается с учета после полного разрешения всех клинических проявлений. Прогноз при чесотке благоприятный.

6. Организация оказания медицинской помощи

При диагностике чесотки у больного в стационаре соматического отделения многопрофильной больницы его перевод в специализированное дерматологическое отделение (стационар) не требуется. Больной утрачивает контагиозность после первой обработки препаратом для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща (скабицидом) При распространенном процессе, норвежской чесотке и скабиозной

эритродермии необходима временная изоляция больного в отдельной палате на время лечения чесотки, где осуществляется и его питание. Проводится ежедневно тщательная уборка палаты с использованием дезсредств. После выписки больного из стационара осуществляется заключительная камерная дезинфекция постельных принадлежностей (матрасы, подушки, постельное и нательное белье), а также личная его одежда. Пациенты, находящиеся с больным чесоткой в одной палате до установления диагноза «чесотка» осматриваются врачом, устанавливается степень инвазионной контактности. Вопрос о проведении профилактического лечения больных, бывших в контакте, решается индивидуально. При норвежской чесотке и скабиозной эритродермии для исключения возможности возникновения микроэпидемий профилактическое лечение должно быть проведено медицинскому персоналу, лицам, ухаживающим за больными, соседям по палате [5].

При госпитализации в соматические отделения больных чесоткой, нуждающихся в экстренной медицинской помощи, втирание препарата для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща (скабицида) следует проводить в приемном отделении, что предотвращает заражение окружающих в течение двух последующих дней. Дальнейшее специфическое лечение проводится в отделении.

При выявлении зудящего дерматоза у пациента, поступающего в стационар психиатрической больницы, необходима консультация врача-дерматовенеролога и профилактическая обработка препаратом для уничтожения эктопаразитов, в том числе чесоточного клеща (скабицидом) в приемном отделении. В «надзорных палатах» психиатрических больниц при выявлении пациента с любой формой чесотки профилактическое лечение проводится всем больным, находящимся с ним в одной палате [45].

Показания для госпитализации:

- пациенты с психическими, неврологическими и иными заболеваниями (при невозможности самостоятельного выполнения необходимых назначений);
- больные из организованных коллективов при невозможности их изоляции от здоровых лиц (детские дома, интернаты и т.п.);
- чесотка, осложненная пиодермией, микробной экземой (особенно у детей), а также сопровождающаяся высокой температурой, лимфаденопатией.

Показания для выписки:

- устранение зуда и разрешение клинических проявлений заболевания.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Особенности течения чесотки при сочетании с другими дерматозами:

1. при чесотке на фоне атопического дерматита, вульгарного ихтиоза (выраженная сухость кожи) - наблюдаются единичные чесоточные ходы;
2. При гипергидрозе, дисгидротической экземе, дисгидротической форме дерматофитии (повышенная влажность кожи) – чесоточные ходы на стопах множественные, а при гипертрофической форме (выраженная сухость и утолщение эпидермиса) – ходы на кистях и стопах единичные [46].
3. при чесотке на фоне псориаза и красного плоского лишая, как правило, резко выражена изоморфная реакция Кебнера.

Псевдосаркоптоз – заболевание, возникающее у человека при инфестации чесоточными клещами животных (собак, свиней, лошадей, кроликов, волков, лисиц и др.). От человека к человеку заболевание не передается. Инкубационный период заболевания составляет несколько часов. Чесоточные ходы отсутствуют, так как клещи не размножаются на несвойственном им хозяине и лишь частично внедряются в кожу, вызывая сильный зуд. Высыпания локализуются на открытых участках кожного покрова, представлены уртикарными папулами, волдырями, кровянистыми корочками и расчесами.

Общие принципы лечения больных чесоткой независимо от используемого препарата для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща (скабицида).

1. Лечение больных в очаге должно проводиться одновременно во избежание реинвазии.
2. Втирание препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, у детей до 3 лет проводится в весь кожный покров, у остальных больных исключение составляют лицо и волосистая часть головы.
3. У лиц пожилого и старческого возрастов, особенно при ранее зарегистрированном факте нарушения схем лечения, а также у пациентов с норвежской чесоткой и скабиозной эритродермией, препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, обрабатывается весь кожных покров, включая лицо, шею и волосистую часть головы.
4. Лечение проводится в вечернее время, что связано с суточным ритмом активности возбудителя.
5. Втирание препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща осуществляется только руками для лучшего поступления препарата в ходы, которые по

численности преобладают на кистях и запястьях.

6. Лечение осложнений чесотки проводится одновременно с лечением основного заболевания.

7. Контактным лицам в очаге заболевания проводится профилактическое лечение во избежание «пинг-понговой» инфекции. В каждом очаге выбор лиц для его проведения решается индивидуально с учетом степени инвазионной контактности с источником. Профилактическое лечение состоит в однократной обработке кожи любым препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща Мытье больного рекомендуется проводить перед началом и по окончании курса лечения. При необходимости препараты для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща можно смывать каждое утро, при этом его экспозиция на коже должна быть не менее 8–12 часов, включая ночной период.

8. Смену нательного и постельного белья проводят после завершения курса терапии.

9. Если постскабиозный зуд после полноценной терапии препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща при использовании антигистаминных средств системного действия и кортикостероидов, применяемых в дерматологии, не купируется в течение 7-10 дней, то следует провести однократную повторную обработку препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща. Причиной его сохранения являются молодые неоплодотворенные самки, не делающие в крыше чесоточных ходов отверстия для выхода личинок, что ограничивает доступ препарата в ходы [48].

10. Персистирующая скабиозная лимфоплазия кожи не нуждается дополнительной специфической терапии, т.к. является результатом иммуноаллергической реакции организма на клеща [49].

Причины неэффективности препаратов для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща [6, 50].

1. Недостаточное время экспозиции препарата на коже.
2. Сохранение живого возбудителя под ногтями.
3. Выраженный гиперкератоз на кистях и стопах, что затрудняет проникновение препарата в ходы.
4. Поражение кожи волосистой части головы у взрослых.
5. Однократная обработка кожного покрова при распространенном процессе.
6. Мытье рук после обработки препаратом без его повторного нанесения.
7. Неадекватная терапия при сочетании чесотки другими дерматозами.
8. Реинвазия.

9. Непрямой путь повторного заражения от инвазированных предметов (одежда, постельные принадлежности и т.п.) при высоком паразитарном индексе очага.

Постскабиозный зуд

Постскабиозный зуд – сохранение зуда после полноценно специфической терапии проведения комплекса профилактических мероприятий в очагах заболевания (осмотр контактных лиц, лечение выявленных среди них больных и профилактическое лечение людей, имевших тесный контакт с инфицированным пациентом) [48]. Причины возникновения постскабиозного зуда различные.

- Реакция организма на клещевой аллерген, сохраняющийся в коже до 2 недель (мертвые клещи, их яйца, опустевшие яйцевые оболочки), что соответствует времени необходимом для отшелушивания эпидермиса с возбудителем. Лечение включает назначение антигистаминные средства системного действия, а наружно – кортикостероидов, применяемых в дерматологии.
- Сохранение в коже неоплодотворенных самок, которые не делают отверстий в крыше хода, что затрудняет проникновение препарата для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща к возбудителю. В этом случае зуд сохраняется в течение времени, соответствующего продолжительности жизни самок, и зависит от их возраста на момент начала терапии, обычно до месяца. При сохранении зуда на фоне лечения антигистаминными средствами системного действия и кортикостероидами, применяемыми в дерматологии, в течение двух недель необходима повторная обработка препаратом для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща, проводимая после тщательного мытья пациента с мылом и мочалкой.
- Сухость кожных покровов. В этом случае назначают эмоленты.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Проведено микроскопическое исследование с использованием 40% молочной кислоты материала, полученного при соскобе кожи (эпидермиса) в местах локализации чесоточных ходов, лентикулярных папул, везикул вблизи ходов и фолликулярных папул на туловище	Да/нет
2	Проведена терапия препаратами для уничтожения эктопаразитов, включая чесоточного клеща	Да/нет

Список литературы

1. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ: официальный сайт. – Москва. – URL: https://mednet.ru/ (дата обращения – 02.09.2019). – Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 годы. Статистические материалы. – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст: электронный.
2. Особенности заболеваемости чесоткой на современном этапе / Смирнова Т.С. [и др.]. Текст: непосредственный // Дерматология в России. –2018. – № 2. – С. 47.
3. Clinical phenotype of scabies by age / Boralevi F. etal. //Pediatrics. – 2014. – C. peds. 2013–2880.
4. Дерматоскопия – неинвазивный метод диагностики и оценки эффективности лечения чесотки / Соколова Т.В., Малярчук А.П. – Текст: непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 2. С. 90–101.
5. Детская дерматовенерология: учебник под ред. проф. И.А. Горланова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 512 с. – С. 148–149.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: руководство для практикующих врачей / под общей редакцией А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. – М: Литтера. – 2005. – С. 633–634.
7. Современные подходы к терапии чесотки / Горячкина М.В., Белоусова Т.А. – Текст непосредственный. // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 6. С. 102–18.
8. Соколова. Т.В. Особенности клиники, совершенствование диагностики и лечения чесотки: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Москва. 1985. – 16 с.
9. Чесотка / Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. – М.: Медицина. – 1989. – 179 с.
10. Паразитарные дерматозы: чесотка и крысиный клещевой дерматит / Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. – М.: Бином. – 2003. – 120 с.
11. Опыт лечения больных чесоткой / Альбанова В.И. – текст непосредственный. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 2. С. 39–42.
12. Соколова Т.В. Чесотка и крысиный клещевой дерматит (новое этиологии, эпидемиологии, клинике, лечении и профилактике): специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Москва. – 1992. – 34 с.
13. Малярчук, А.П. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики чесотки: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Москва. – 2010. – 16 с.
14. Противочесоточные препараты: критерии выбора / Малярчук А.П., Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Киселева А.В. – Текст: непосредственный // Клиническая дерматология. – 2011. – № 2. С. 53–59.
15. Рязанцев И.В. Совершенствование комплекса лечебно-профилактических мероприятий при чесотке в ВС РФ: специальность: 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Москва. – 2004. – 24 с.
16. Олифер В.В. Новые подходы к разработке скабицидных средств и совершенствование дезинфекционных мероприятий в очагах чесотки: специальность 03.00.19 «Паразитология», 03.00.09 «Энтомология»: автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва. – 2006. – 24 с.

17. Медифокс – акарицидный многоцелевой отечественный препарат нового поколения / Бондарев И.М., Харахордин О.Е. – Текст непосредственный // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 8. С. 54–57.

18. Модели лечения чесотки, осложненной вторичной пиодермией и аллергически дерматитом / Соколова Т.В., Малярчук А.П. – Текст непосредственный // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. № 4. – 41–48.

19. Management of endemic out breaks of scabies with allethrin permethrin, andivermectin / Haustein U., Int J Dermatol 2000. – 39 P. 463–470.

20. Paasch U., Haustein U.F. Treatment of endemic scabies with allethrin, permethrin and ivermectin. Evaluation of a treatment strategy. Hautarzt. 2001; 52 (1): 31–37.

21. Оценка эффективности скабицида при различных вариантах чесотки / Малярчук А.П., Соколова Т.В., Гладько В.В. – Текст: непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 5. – С. 58–64.

22. Спрегаль в лечении чесотки / Баткаев Э.А., Шеварова В.Н., Рюмин Д.В. Текст: непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2003. – № 3–4. С. 57–58.

23. Лечение чесотки / Соколова Т.В., Малярчук А.П. Текст: непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. № 6. – С. 64–67.

24. Чесотка у детей / Суворова К.Н., Опарин Р.Б., Сысоева Т.А. и др. Текст: непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 117–123.

25. Дерматовенерология: национальное руководство под ред. профессоров Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. – М.: ГОЭТАР. – 2011. – С. 414–442.

26. Sarcoptes scabiei и доброкачественная лимфоплазия кожи / Соколова Т.В., Гладько В.В., Рязанцев ИВ. Текст: непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 5. – С. 9-12.

27. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature // Roberts L.J., Huffam S.E., Walton S.F., Currie B.J. /J Infect 2006; 50 (5): P. 375–381.

28. Современные представления о патогенезе постскабиозного зуда / Соколова Т.В., Малярчук А.П., Лопатина Ю.В. Текст: непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 4. С. 32–35.

29. Дерматовенерология: клинические рекомендации под ред. А.А. Кубановой – М.: ДЭКС-Пресс. – 2010. – 428 с.

30. Чесотка. Современное состояние проблемы // Соколова Т.В. // Клиническая геронтология.

31. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Все ли вы знаете о чесотке?//Лечащий врач.-№6/9

32. Соколова Т.В., Малярчук А.П. (2019). Чесотка у детей: Проблема, требующая решения. Health, Food & Biotechnology, 1 (4). https://doi. org/10.36107/hfb.2019.i4.s252

33. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.

34. Chandler DJ, Fuller LC. A Review of Scabies: An Infestation More than Skin Deep.

35. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Малярчук А.П., Новолоцкая К.М. Критерии эпидемиологической значимости семейных очагов при редких вариантах течения чесотки. Текст: непосредственный. // Клиническая дерматология и венерология

36. . Recommendations and reports: Scabies. CDC MMWR. 2010; 59: 89–90.

37. Salavastru C.M., Chosidow O., Boffa M.J., Janier M., Tiplica G.S. European guideline for the management of scabies. Текст: непосредственный. // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017. – Vol. 31. – P.1248-1253.

38. . Executive Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Scabies et al. Guideline for the diagnosis and treatment of scabies in Japan Executive Committee of Guideline

for the Diagnosis and Treatment of Scabies. Текст: непосредственный. // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 44, № 9. – P. 991-1014.

39. Thadanipon K., Anothaisintawee T., Rattanasiri S., Thakkinstian A., Attia J. Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Текст: непосредственный. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2019. – 80, № 5. – P.1435-1444.

40. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Лечение чесотки. Текст: непосредственный. // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 6

41. Van der Rhee H.J., Farquhar J.A., Vermeulen N.P. Efficacy and trans-dermal absorption of permethrin in scabies patients. Текст: непосредственный. // Acta Derm Venereol (Stockh). – 1989. – Vol.69. – P.170–173.

42. Currie B.J., McCarthy J.S. Permethrin and ivermectin for scabies. Текст: непосредственный. // N Engl J Med. – 2010. – Vol.362. – P.717–725.

43. Mytton O.T., McGready R., Lee S.J. et al. Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy: a retrospective matched cohort study. Текст: непосредственный. // BJOG. – 2007. – Vol. 114. – P.582–587.

44. Малярчук А.П., Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Киселева А.В. Противочесоточные препараты: критерии выбора. Текст: непосредственный. // Клиническая дерматология. – 2011. – №2. – С.53–59

45. Baker C.J. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics. – 2013:. – P.564 p.

46. 41. Centers for Disease Control and Prevention. Scabies – resources for health professionals http://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/meds.html (accessed April 12, 2017).

47. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Модели лечения чесотки, осложненной вторичной пиодермией и аллергически дерматитом. Текст непосредственный // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. –№4. – 41–48.

48. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Детская дерматология. Руководство для врачей / Москва, 2022.676

49. Brooks PA, Grace RF. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. J Paediatr Child Health. 2002 Aug;38(4):401-4. doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00015.x. PMID: 12174005.

50. Sunderkotter C., Feldmeier H., Folster-Holst R., Geisel B., Klinke-Rehbein S., Nast A. et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies — short version //

J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2016. Vol. 14, N 11. P. 1155–1167.

51. Кунгуров, Н. В. Атипичные и редкие формы чесотки / Н. В. Кунгуров, Т. А. Сырнева, Е. Б. Корюкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 75-80. – EDN KPNMBD.

52. Утц, С. Р. Кпинико-эпидемиологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и лечению на современном этапе (обзор) / С. Р. Утц, А. И. Завьялов, В. М. Марченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 636-641. – EDN OPLHLV.

53. Кряжева, С. С. Норвежская чесотка / С. С. Кряжева, Е. С. Снарская, Т. Е. Сухова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 1. – С. 53-55. – EDN NTMFFF.

54. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) /под рдекацией Н.Г. Коротокого. – Тверь: «Губернская медицина», 2001. – 528 с.

55. Малярчук А.П., Соколова Т.В. Выбор тактики лечения больных осложненной чесоткой. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(6):74-84. Maliarchuk AP, Sokolova TV. The choice of modality in patients with complicated scabies. Russian Journal of

Clinical Dermatology and Venereology. 2016;15(6):74-84. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201615674-84

56. Сырнева Т.А., Сырнева Т.А., Корюкина Е.Б. Норвежская чесотка: современные клинические особенности, методы терапии и профилактики. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(2):124-127.

57. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Ельцова Н.В., Хамицаева И.Р., Юрьева Е.О., Травкина И.А. Норвежская чесотка: реалии нашего времени. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):64-74.

58. 58.Руководство по редакцией профессора А.Л. Машкедейсонв. Лечение кожных болезней. Москва «Медицина», 1990.

59. Patel VM, Lambert WC, Schwartz RA. Safety of Topical Medications for Scabies and Lice in Pregnancy. Indian J Dermatol. 2016;61(6):583-587. doi:10.4103/0019-5154.193659

60. Детская дерматовенерология. Учебник под редакцией И.А. Горланова. 2017.

61. Педиатрия по Нельсону. Геотар-Медицина, 2023.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – академик РАН, президент ООО «РОДВК», директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РАМНПО» Минздрава России, г. Москва.
2. Заславский Денис Владимирович– д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», член Российского общества дерматовенерологов и косметологов, г. Санкт-Петербург.
3. Соколова Татьяна Вениаминовна – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», член Российского общества дерматовенерологов и косметологов, г. Москва.
4. Малярчук Александр Петрович – д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Медицинского института непрерывного образования «Российский биотехнологический университет», член Российского общества дерматовенерологов и косметологов, г. Москва.
5. Гладько Виктор Владимирович – д.м.н., профессор, директор медицинского института непрерывного образования, заведующей кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», член Российского общества дерматовенерологов и косметологов, г. Москва.
6. Лопатина Юлия Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник кафедры энтомологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва.
7. Богданова Елена Витальевна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ, г. Москва.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. врачи общей практики (семейные врачи), врачи-аллергологи-иммунологи, врачи-инфекционисты, врачи-эпидемиологи и др.
2. Ординаторы, аспиранты и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе

основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

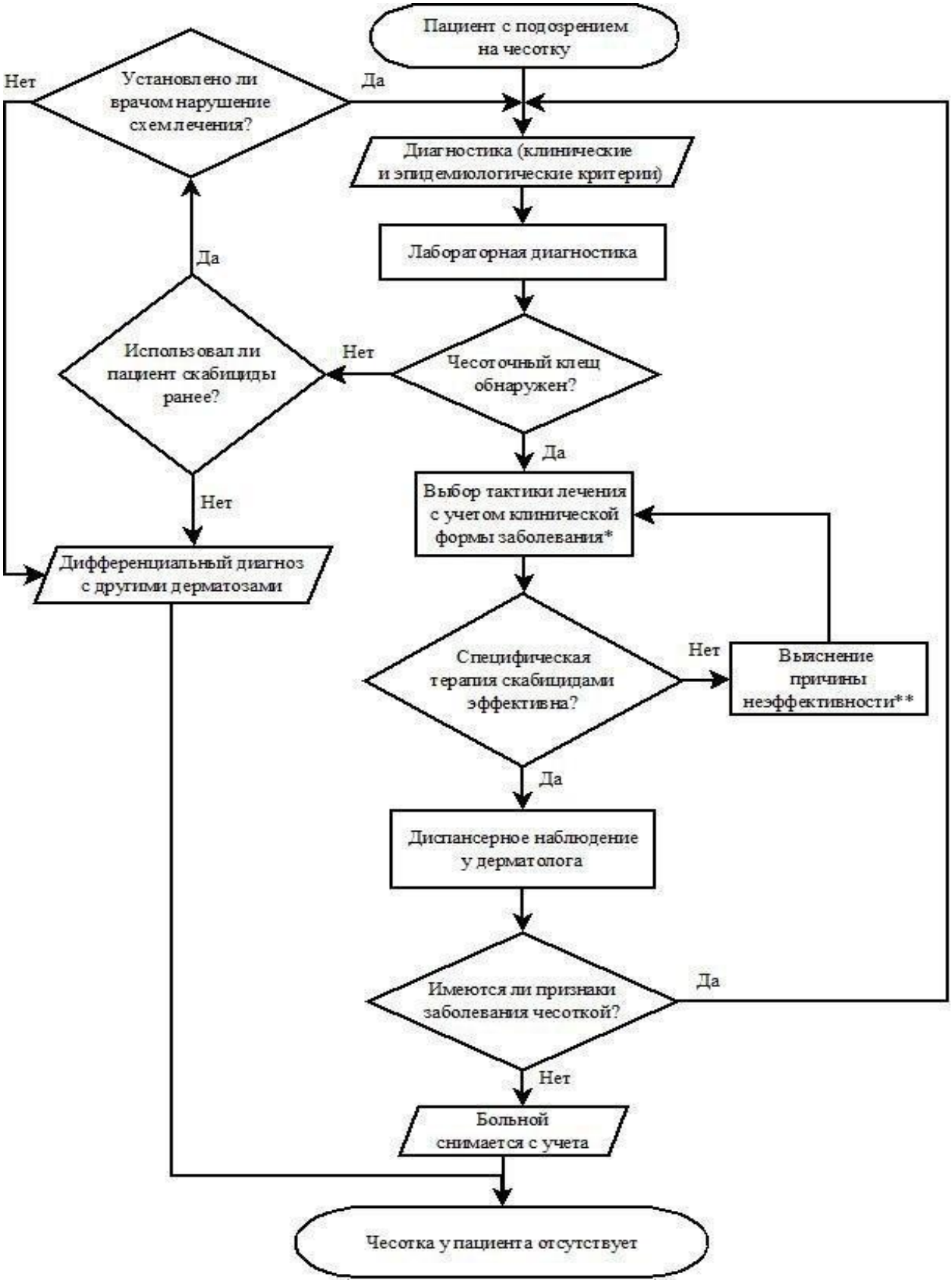
Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология».
2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2003 № 162 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка».
4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).
5. МУ 3.2.1756-03 от 28.03.2003 «Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями».
6. Методические рекомендации для врачей «Чесотка» / авторский коллектив: Кубанова А.А., Соколова Т.В., Ланге А.Б. М. – 1992. –20 с.
7. Методические рекомендации для врачей войскового звена медицинской службы Министерства обороны РФ «Организация помощи военнослужащим, больным чесоткой, в военно-медицинских учреждения МО РФ» / авторский коллектив: Гладько В.В., Соколова Т.В., Рязанцев И.В. – М. – 2004. – 63 С.
8. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: ФЗ-61[принят Государственной Думой 24 марта 2010 года: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – Москва.
9. Приказ министерства здравоохранения РФ от 09.02.2016 №80н «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения».
10. Приказ МЗ СССР от 03.09.1991 №254 «О развитии дезинфекционного дела в стране».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



*типичная или атипичная форма чесотки

**соблюдение правил нанесения лекарственного препарата; обработки нательного белья.

Приложение В. Информация для пациентов

Для повышения эффективности лечения чесотки больной должен соблюдать ряд организационных и санитарно-гигиенических требований.

- Больной чесоткой должен сообщить врачу данные, касающиеся возможного источника заражения; назвать лиц, бывших с ним контакте; указать препараты, обладающие антипаразитарных действием, которые применял ранее самостоятельно или по назначению врача и т.п.
- Четко усвоить, что лечение всех больных в очаге и профилактическое лечение контактных лиц должны проводиться одновременно во избежание повторного перезаражения («пинг-понговая» инфекция). Для этого врачу должны быть предоставлена информация не только о семейных очагах, но и о очагах в коллективах, в которых он находился (классы, комнаты в общежитиях, домах престарелых, палаты в стационарах и т.п.)
- Лечение должно проводиться строго в соответствии с рекомендациями врача по применению лекарственного препарата.
- Больной чесоткой или ухаживающее за ним лицо должны проводить в очаге текущую дезинфекцию личных вещей, постельных принадлежностей и помещения. Инструкцию о порядке ее проведения дает врач.
- Некоторые лица, входящие в группу «декретированный контингент», на период лечения отстраняются от работы. Этот вопрос решает врач.
- После завершения курса терапии больной должен посещать врача для диспансерного наблюдения, сроки которого определяются с учетом клинической формы заболевания.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствуют.

Утверждено:
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Президент АТОР, академик РАН

_____ Г.П. Котельников

Клинические рекомендации

Плоскостопие у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M21.0, M21.4, Q66.5, Q66.6, Q66.8, Q74.8

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов — ортопедов России» (АТОР)

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний илисостояний) 7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ... 7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики. 10
2.1 Жалобы и анамнез 10
2.2 Физикальное обследование 11
2.3 Лабораторные диагностические исследования 12
2.4 Инструментальные диагностические исследования 12
2.5 Иные диагностические исследования 13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 13
3.1 Консервативное лечение 13
3.2 Хирургическое лечение 14
3.1.2 Послеоперационное обезболивание 20
3.3 Иное лечение 21
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 22
5.1 Профилактика плоскостопия 22
5.2 Хирургическая антибиотикопрофилактика 23
6. Организация оказания медицинской помощи 25
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 26
Критерии оценки качества медицинской помощи 26
Список литературы 28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 39
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 40
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 42
Приложение А3.1 Режим дозирования лекарственных препаратов для детей с целью обезболивания

(АТХ уточнены в зависимости от группы) 42
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 46
Приложение В. Информация для пациента 47
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 51
Приложение Г1. Оксфордский опросник оценки состояния стопы – версия для детей и подростков (5-16 лет). 51
Приложение Г2. Оксфордский опросник оценки состояния стопы – версия для родителей 53

Список сокращений

ПВДС – плано-вальгусная деформация стопы,

ДЦП – детский церебральный паралич,

МРТ – магнитно-резонансная томография,

КТ – компьютерная томография.

ММА — мультимодальная анальгезия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (из группы М01А Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)

ХАП – хирургическая антибиотикопрофилактика

Термины и определения

Антибактериальный препарат, антибиотик – лекарственный препарат из группы «Антибактериальные препараты системного действия» (J01).

Артроэрез – это методика хирургической коррекции плоскостопия, заключающаяся в имплантации устройства/фиксатора, ограничивающего избыточные движения в подтаранном суставе (эверзию стопы).

Бета-лактамные антибиотики – это группа антибактериальных препаратов, обладающих общим структурным элементом — бета-лактамным кольцом. Они ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путем связывания с пенициллинсвязывающими белками, что приводит к лизису и гибели микробной клетки. Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации бета-лактамные антибиотики включают следующие основные группы: «Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины» (J01C) и «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» (J01D), из которых наибольшее клиническое значение имеют цефалоспорины первого (J01DB), второго (J01DC), третьего (J01DD), четвертого (J01DE) поколений, «другие цефалоспорины и пенемы» (J01DI), «карбапенемы» (J01DH), «монобактамы» (J01DF).

Инверзия – это стереотипное движение стопы, включающее подошвенное сгибание, варус, супинацию, аддукцию,

Нестероидные противовоспалительные препараты – нестероидные противовоспалительные препараты из группы «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» (M01A).

Эверзия – это стереотипное движение стопы, включающее тыльное сгибание, вальгус, пронацию, абдукцию,

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Плоскостопие у детей – это особенность формы стопы, характеризующаяся уплощением продольного свода. В ряде случаев плоскостопие является отражением этапов формирования стопы ребенка, в некоторых случаях – проявлением патологического состояния [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Физиологическое плоскостопие является этапом развития стопы ребенка и имеет тенденцию к уменьшению по мере роста ребенка. Встречаемость плоскостопия у детей в возрасте 1 года достигает 97%, у детей 3 лет – 54%, а у детей 10 лет – 4%, что свидетельствует о самопроизвольной коррекции [3, 4]. Причиной физиологического плоскостопия является повышенная эластичность соединительной ткани, особенность распределения подкожно-жировой клетчатки на стопе. У мальчиков плоскостопие встречается чаще, чем у девочек (9,3% и 2,4 % соответственно) [5]. Имеется связь между индексом массы тела и встречаемостью плоскостопия, так, у детей с избыточным весом плоскостопие встречается в 62% [1]. Важную роль играет наследственный фактор – у детей с отягощенным семейным анамнезом реже отмечается самопроизвольная коррекция плоскостопия по мере роста [4]. Из этиологических факторов, приводящих к развитию патологических форм плоскостопия можно выделить: нейромышечные заболевания (ДЦП, миопатии и миодистрофии), генетические и хромосомные заболевания (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, Дауна и др.), аномалии развития костей предплюсны (тарзальные коалиции, гемимелии и др.), контрактура трицепса голени, а также последствия травм [6–8]. Мышечный дисбаланс является важным этиологическим элементом развития разных форм плоскостопия у детей [8, 9]. Изменение торсионного профиля нижних конечностей у детей также влияет на встречаемость плоскостопия, в том числе на наличие жалоб и функциональных ограничений [8, 10].

При патологическом плоскостопии нарушаются соотношения в суставах предплюсны, что приводит к увеличению таранно-пяточной дивергенции, тыльно-латеральному смещению ладьевидной кости, плантофлексии таранной кости. Клинически это проявляется увеличением вальгуса заднего отдела стопы, супинацией и абдукцией переднего отдела стопы. Все эти изменения приводят к нарушению пропульсивной функции и биомеханическим изменениям всей нижней конечности [11-14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ввиду того, что частота встречаемости плоскостопия в детском возрасте зависит от множества факторов (возраст ребенка, метод оценки, тип плоскостопия), в популяции она варьирует от 0,6 до 97% [2–6]. Поскольку отсутствуют четкие клинические критерии определения плоскостопия как нозологической единицы, установление истинной частоты встречаемости данного состояния затруднено [5,7]. Определенные типы плоскостопия имеют более точную частоту встречаемости. Плоскостопие с ретракцией трицепса голени (гипермобильное плоскостопие с укорочением ахиллова сухожилия) встречается в среднем в 6% в популяции [8,9]. Ригидное плоскостопие на фоне аномалий развития костей предплюсны имеет следующую частоту встречаемости: тарзальные коалиции – от 0,004 до 13% в популяции (в среднем около 1-2%), добавочная передне-латеральная фасетка подтаранного сустава – от 10 до 35% в популяции [10–14]. Самая редко встречающаяся форма патологического плоскостопия у детей — это врожденное плоскостопие с вертикальным расположением таранной кости, частота встречаемости которого составляет в среднем 1 на 10000 новорожденных [15–17].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В соответствии с МКБ-10 плоскостопие у детей кодируют по наличию и типу деформации стопы, а также по этиологии деформации (таблица 1).

Таблица 1. Нозологические формы плоскостопия у детей

Код по МКБ-10	**Нозологическая форма заболевания**
M 21.0	Вальгусная деформация, не классифицированная в других рубриках
M 21.4	Плоская стопа [pes planus] (приобретенная)
Q 66.5	Врожденная плоская стопа [pes planus]
Q 66.6	Другие врожденные вальгусные деформации стопы
Q 66.8	Другие врожденные деформации стопы
Q 74.8	Другие уточненные врожденные аномалии конечности(ей)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Lynn T. Staheli разделял плоскостопие у детей на физиологическое и патологическое. Физиологическое плоскостопие является одним из этапов формирования стопы ребенка. Патологическое плоскостопие может приводить к развитию болевого синдрома и функциональных нарушений [18–20]. Плоскостопие у детей также разделяется в зависимости от выраженности деформации стопы при клиническом осмотре, плантографическом и рентгенографическом обследовании. В литературе отсутствуют убедительные данные, позволяющие рассматривать выраженность деформации стопы как предиктор развития симптомов и фактор, определяющий дальнейшую тактику [6,7]. Имеются малочисленные публикации, отражающие связь с некоторыми рентгенометрическими величинами (латеральный таранно-I плюсневый угол (угол Meary), угол латерального смещения ладьевидной кости) и наличием симптомов [21,22]. При выполнении стандартных рентгенограмм стоп в положении стоя, плоскостопие разделяется в зависимости от локализации деформации: плано-вальгусная деформация на уровне подтаранного сустава, средних суставов предплюсны, а также смешанные формы [23]. Американский колледж хирургов стопы и голеностопного сустава разработал проект, направленный на построение биомеханически и прогностически обоснованной, классификация плоскостопия, основанной на типе деформации, мобильности стопы, а также наличии симптомов (рисунок 1) [7,24].

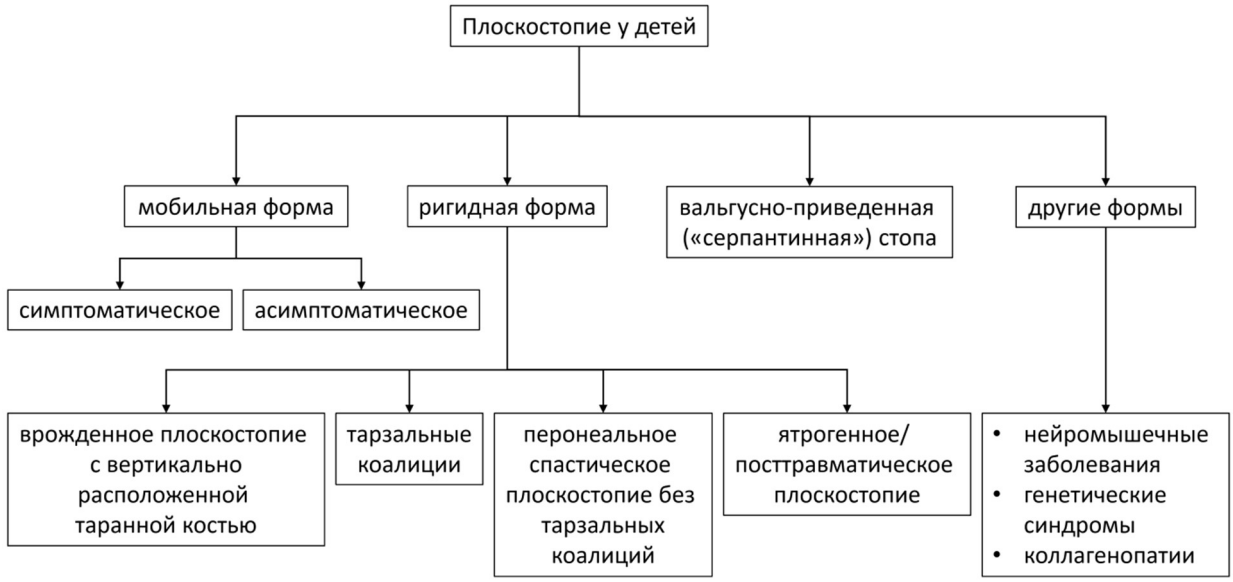


Рисунок 1. Классификация плоскостопия, разработанная Американской ассоциацией хирургов стопы и голеностопного сустава.

Как можно увидеть на рисунке 1, ключевой критерий данной классификации – мобильность деформации. В данной классификации плоскостопие в сочетании с укорочением ахиллова сухожилия относится к вальгусно-приведенной деформации стопы, однако ряд

авторов этот тип плоскостопия рассматривает как отдельную нозологию [25]. С другой стороны, многие авторы относят плоскостопие с укорочением ахиллова сухожилия к группе мобильного плоскостопия [7,20,26]. В литературе отсутствует также четкое определение мобильности деформации при плоскостопии. К мобильным формам плоскостопия относятся те виды деформаций, которые проявляются только под нагрузкой, то есть в положении пациента стоя. Также важным критерием мобильности деформации является ограничение подвижности в суставах предплюсны [2,4,20,27].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина состоит из общих и специфических проявлений. У детей с физиологическим плоскостопием клиническим общим проявлением является изменение формы стопы – уплощение продольного свода и увеличение вальгуса заднего отдела. Также у родителей детей с физиологическим плоскостопием могут присутствовать жалобы на нарушение походки – неустойчивая походка, внутренняя ротация ног при ходьбе. Чаще всего имеющиеся жалобы обуславливаются аналогичными физиологическими особенностями и имеют тенденцию к самопроизвольной коррекции [2,6,18,20,24,28,29]. Также у родителей детей с плоскостопием могут быть жалобы на быстрое изнашивание обуви, что родители расценивают как повод к использованию более жесткой обуви. В исследовании Bhaskara Rao U. и Joseph B. было показано, что частота встречаемости плоскостопия у детей, использующих жесткую обувь выше по сравнению с детьми, использующих мягкую обувь или ходящих босиком [30]. Из общих жалоб также у детей с физиологическим плоскостопием нередко встречаются боли в ногах, которые чаще всего симметричные и не четко локализованные. Такой тип болей не всегда связан с формой стоп, а может быть следствием синдрома гипермобильности, болей роста и избыточных физических нагрузок. Причины данного болевого синдрома плохо изучены, однако зачастую боли самостоятельно проходят по мере роста ребенка [18,31,32]. Из специфических жалоб у детей с патологическим плоскостопием можно отметить локализованный болевой синдром, нарушение походки (щадящая хромота), ограничение подвижности стопы, а также частая травматизация стоп. Также при патологическом плоскостопии может быть отмечено прогрессирование деформации стопы и болевого синдрома с течением времени [28,33,34].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз плоскостопие **рекомендуется** ставить в первую очередь клинически на основании совокупности клинических симптомов: уплощение продольного свода стопы и вальгус заднего отдела. Также диагностика заключается в анализе данных инструментальных методов обследования: плантографии (получения графического "отпечатка" подошвенной поверхности стопы) и рентгенографии стопы в двух проекциях. Определение уплощения стопы не влияет на тактику лечения и прогноз в связи с широкой вариабельностью высоты свода у детей в разном возрасте. Четкие и универсальные критерии плоскостопия отсутствуют [2,4,18,20,28,35].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется всем пациентам с плоскостопием при сборе анамнеза учитывать данные о прогрессировании деформации, болевого синдрома и функциональных ограничений по мере роста ребенка для выявления патологических форм плоскостопия [13,18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется при сборе анамнеза у всех пациентов с плоскостопием учитывать повторные травмы стоп для осуществления дифференциальной диагностики с тарзальными коалициями [28,33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется при сборе жалоб у всех пациентов с плоскостопием учитывать следующие сведения: локализованный болевой синдром в области стопы, щадящая хромота, жалобы на ограничение движений в стопе для исключения патологического процесса, который этиологически и патофизиологически может быть связан с плоскостопием [12,28].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *боли в области стопы являются важным клиническим критерием, позволяющим заподозрить патологическое плоскостопие. Стоит отметить, что при наличии локализованного болевого синдрома, ограничении мобильности стопы, прогрессирующих функциональных нарушений следует исключать другие состояния, приводящие к подобным жалобам (травматические, ревматологические изменения, опухолевый процесс, остеохондропатии и другие).*

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на плоскостопие показан Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный (номенклатура услуг. B01.050.001) с целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения, включающая физикальное обследование пациента с оценкой следующих критериев [1, 4, 6, 18, 28, 35, 42, 44]:

- степень деформации стопы (выраженность уплощения свода стопы, вальгуса заднего отдела), в том числе с использованием индекса формы стопы (Foot Posture Index, FPI-6) [131,138].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

- мобильность деформации с использованием основных тестов мобильности (тест вставания на цыпочки, оценка пассивной инверзии и эверзии стопы, определение величины тыльного сгибания стопы при стабилизации подтаранного сустава и выполнении теста Silfverskiöld) [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- ограничение тыльного сгибания стопы менее 10^0 при стабилизации подтаранного сустава в нейтральном положении при сгибании и разгибании коленного сустава свидетельствует о ретракции всего трицепса голени; только при сгибании коленного сустава – об ретракции икроножной мышцы [37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- оценка локального статуса (выявление отека, гиперемии, болезненности при пальпации) [132].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *важным критерием клинической диагностики плоскостопия у детей является оценка мобильности деформации. При выявлении ограничения мобильности суставов предплюсны (тест вставания на цыпочки, оценка пассивной инверзии и эверзии стопы) необходимо продолжить диагностический поиск для выявления аномалий развития суставов предплюсны (тарзальные коалиции), верификации нейромышечной патологии (церебральный паралич, миодистрофии, полинейропатии и другие), а также травматических изменений.*

Критерием укорочения ахиллова сухожилия при плоскостопии является величина тыльного сгибания стопы при нейтральном положении подтаранного сустава и полном разгибании коленного сустава менее 10^0. Также при выявлении укорочения ахиллова сухожилия требуется исключение нейромышечной патологии, приводящей к вторичной ретракции трицепса голени.

Рекомендуется провести консультацию смежных специалистов детей при наличии сопутствующей патологии и вторичном характере деформации стоп с целью исключения

других заболеваний [7,23].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *плоскостопие в детском возрасте может сочетаться с наследственными, нейромышечными и другими заболеваниями (синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Дауна, церебральные параличи, миодистрофии и другие). При подозрении на наличие сопутствующей патологии необходимо продолжить диагностический поиск для выявления других заболеваний, требующих коррекции тактики ведения.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам при подготовке и проведении хирургического лечения выполнять лабораторные тесты, включающие общие (клинические) анализы крови и мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический, определение международного нормализованного отношения (МНО), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), определение основных групп по системе АВ0, определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови [133-135].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано выполнять рентгенографию стоп всем пациентам в двух проекциях в положении пациента стоя для оценки соотношений в суставах предплюсны и степени деформации стопы [21,23,26,38–40].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

При подозрении на врожденную эквино-плано-вальгусную деформацию стопы (1:100000 новорожденных) с вертикально расположенной таранной костью **рекомендуется** выполнять функциональные рентгенограммы стоп в боковой проекции (рентгенография стопы в одной проекции) с максимальным подошвенным и тыльным сгибанием. Сохранение эквинусного положения пяточной кости на рентгенограммах стопы в боковой проекции с максимальным тыльным сгибанием; отсутствие восстановления соотношений между осью таранной кости и осью I плюсневой кости на рентгенограммах стопы в боковой проекции с максимальным подошвенным сгибанием свидетельствует о наличии врожденной эквино-плано-вальгусной деформации стопы с вертикально расположенной таранной костью [15,16].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендовано при выявлении косвенных рентгенологических признаков тарзальных коалиций детей (симптом «клюва», С-симптом, симптом «носа муравьеда», нарушение контуров sustentaculum tali, отсутствие визуализации щели одного из суставов предплюсны) является показанием для дальнейшего обследования, включающего компьютерную томографию нижней конечности и магнитно-резонансную томографию нижней конечности [41–44].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендовано выполнять компьютерную томографию костей стопы и голеностопного сустава с целью исключения наличия тарзальных коалиций в сложных клинических случаях у детей (30-35% обследуемых) [13,27,41–43,45–47].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии стопы для оценки состояния мягкотканных структур, в том числе гиалинового хряща сустава, определения зон трабекулярного отека костей, как вероятной причины болевого синдрома вследствие перегрузки или импиджмента, выявления синовита и тендинита, примерно в 40-50% случаев у детей [41,42,48].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

Не рекомендовано использование плантографии (получения графического "отпечатка" подошвенной поверхности стопы) в качестве основного метода диагностики плоскостопия у детей ввиду отсутствия выраженных корреляционных связей показателей плантограмм и клинических данных [49].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.5 Иные диагностические исследования

Нет.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Рекомендуется использование мягкой и удобной обуви у детей с плоскостопием для достижения комфорта при ходьбе [50].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

Не рекомендуется консервативное лечение у детей с мобильным асимптоматическим плоскостопием с целью исключения необоснованных лечебных мероприятий [51].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *Эффективность ортезного лечения детей с плоскостопием, направленного на коррекцию деформации стопы (ортопедическая обувь, стельки), сомнительна, данные литературы противоречивы. Режим ношения ортопедических стелек определяется индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома и эффективности проводимого консервативного лечения [31,51–55]*.

Не рекомендуется использование ортопедических стелек для коррекции формы стопы у детей с плоскостопием ввиду слабого влияния ортезирования на форму стопы при плоскостопии, а постоянное использование ортопедических стелек ребенком снижает качество жизни [51,52,56–60].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется использование специальных упражнений для пассивного растяжения трицепса голени, тренировки коротких мышц стопы (лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей), тренировки баланса тела в пространстве у детей с плоскостопием (баланстерапия) [61–67].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *универсальные программы консервативного лечения детей с плоскостопием отсутствуют, в связи с этим эффективность консервативного лечения является низкой. Основным субстратом, на который возможно оказывать влияние посредством консервативного лечения – это боль и дискомфорт. Для уменьшения болевого синдрома могут использоваться различные подходы в консервативном лечении – ортезирование, ЛФК и т.д. Влияние консервативного лечения на возможность коррекции формы стопы при плоскостопии ограничено и, по ряду исследований, показана его неэффективность.*

3.2 Хирургическое лечение

Не рекомендуется хирургическое лечение детей с мобильным асимптоматическим плоскостопием [68–70].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *несмотря на отсутствие четких критериев плоскостопия, а также отсутствием унифицированных показаний к хирургическому лечению детей с плоскостопием, многие исследователи признают, что мобильное асимптоматическое плоскостопие не является показанием к хирургическому лечению даже в тех случаях, когда выраженность деформации не укладывается в возрастные границы референтных значений.*

Рекомендуется рассматривать консервативное лечение как первую линию выбора при лечении детей с мобильным симптоматическим плоскостопием [37,68,69,71].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется исключение другой патологии, которая может являться причиной развития болевого синдрома, помимо нарушения формы стопы, при мобильном плоскостопии и наличии жалоб на боли в стопах, нижних конечностях у детей [10,11,14,20,24,31,32,41,43,46,48].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *нередко у детей с болевыми формами мобильного плоскостопия болевой синдром связан не с нарушением формы стопы, а с другими состояниями, приводящими к развитию болевого синдрома (боли роста, остеохондропатии, специфические и неспецифические воспалительные заболевания, опухоли и другие заболевания).*

Рекомендуется рассматривать хирургическое лечение у пациентов с ригидным симптоматическим плоскостопием, а также с плоскостопием в сочетании с ретракцией трицепса голени[13,14,36,45,46,68,70,72,73].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *основная категория пациентов, требующих хирургического лечения, это пациенты с симптоматическим ригидным плоскостопием, которое чаще всего связано с аномалиями развития костей предплюсны (тарзальные коалиции, аномалии развития подтаранного сустава и другие). Асимптоматическое ригидное плоскостопие требует тщательного наблюдения для решения вопроса о необходимости хирургического лечения по результатам динамического наблюдения. Плоскостопие в сочетании с ретракцией трицепса голени также является показанием для хирургического лечения, поскольку при естественном развитии данного типа деформации имеется большая вероятность развития болевого синдрома в более старшем возрасте.*

Рекомендуется планировать план хирургического лечения у детей с патологическим плоскостопием в зависимости от степени мобильности суставов предплюсны [2,4,12,15,16,28,46,68,72–74].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *мобильность суставов предплюсны является ключевым элементом при выборе метода хирургического лечения. При удовлетворительной мобильности подтаранного и Шопарова сустава возможна коррекция деформации путем выполнения артроэреза подтаранного сустава, удлиняющей остеотомии пяточной кости; при низкой мобильности суставов предплюсны – корригирующий потенциал данных вмешательств*

минимален. В таких случаях коррекция деформации стопы достигается путем выполнения околосуставных остеотомий. При выраженных дегенеративных изменениях суставов предплюсны и связанным с этим болевым синдромом, возможно выполнение артродезирующих вмешательств у детей старше 12 лет.

Рекомендуется использовать этапное гипсование по методике Dobbs (наложение гипсовой повязки) в качестве предоперационной подготовки у пациентов с врожденными эквино-плано-вальгусными деформациями стоп с вертикально расположенной таранной костью [15,16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется хирургическое лечение детей с врожденными эквино-плано-вальгусными деформациями стоп с вертикально расположенной таранной костью до возраста двух лет путем выполнения открытого вправления таранной кости. [15,16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *объем релиза при открытом вправлении таранной кости обуславливается ригидностью деформации и возможностью устранения тыльного подвывиха ладьевидной кости. Релиз может ограничиваться таранно-ладьевидным суставом, но может и включать релиз подтаранного и пяточно-кубовидного суставов, удлинение передней большеберцовой мышцы, длинных разгибателей пальцев, пликацию сухожилия задней большеберцовой мышцы. Для коррекции эквинусной деформации чаще всего достаточно выполнения ахиллотомии, при выраженной и ригидной деформации возможно выполнение заднего релиза. Фиксация суставов предплюсны (таранно-ладьевидного, при необходимости - подтаранного) осуществляется спицами Киршнера, удаление которых производится через 6-8 недель после операции (в зависимости от степени нарушения конгруэнтности суставов предплюсны).*

Не рекомендуется у детей использовать методики, направленные на укрепление медиальных мягкотканных структур стопы (пликации/ транспозиции/ аугментации задней большеберцовой мышцы, пяточно-ладьевидной связки, дельтовидной связка (реконструкция кости; Корригирующая остеотомия при деформации стоп; удлинение, укорочение, перемещение мышцы и сухожилия; восстановление мышцы и сухожилия; пластика сухожилия) в изолированном виде [70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *вмешательства на медиальных мягкотканных структурах при плоскостопии в изолированном виде малоэффективны. Указанные вмешательства используются в качестве дополнительных при стандартных операциях – артроэрез подтаранного сустава, околосуставные остеотомии, артродезы. В настоящее время*

целесообразность использования методик укрепления медиальных мягкотканных структур является дискутабельной, поскольку чаще всего стандартных операций для коррекции деформации стопы (артроэрезы, остеотомии) бывает достаточно для полной коррекции.

Рекомендуется использовать различные варианты удлинения трицепса голени при реконструкции стоп у детей при плоскостопии в зависимости от типа ретракции на основании результатов теста Silfverskiöld (изолированная ретракция икроножной мышцы, ретракция всего трицепса голени) и степени ретракции. В качестве вариантов удлинения может использоваться пластика ахиллова сухожилия и различные варианты рецессий икроножной мышцы (удлинение, укорочение, перемещение мышцы и сухожилия; пластика сухожилия) [2,4,25,28,36,37,46,70,72,75,76].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *ретракция трицепса голени часто встречается при патологическом плоскостопии, в связи с этим удлинение трицепса голени часто используется при хирургическом лечении детей с плоскостопием.*

Рекомендуется при лечении детей с тарзальными коалициями рассматривать резекцию коалиции как операцию первой линии при выборе тактики лечения. Коррекция деформаций стоп у детей с тарзальными коалициями зависит от степени мобильности суставов предплюсны после выполнения резекции коалиции [12,45,46,73,77].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *у детей с плоскостопием и тарзальными коалициями при отсутствии выраженных дегенеративных изменений суставов предплюсны хирургическое лечение заключается в резекции коалиции и интерпозиционной пластике (костный воск, подкожно-жировая клетчатка). При получении удовлетворительной мобильности подтаранного сустава возможна коррекция деформации стопы путем выполнения артроэреза подтаранного сустава. При неудовлетворительной мобильности подтаранного сустава после выполнения резекции коалиции, но сохранении мобильности сустава Шопара – коррекция деформации стопы возможна путем выполнения околосуставных остеотомий – удлиняющая остеотомия пяточной кости, остеотомия бугра пяточной кости, флексионная остеотомия медиальной клиновидной кости. При выраженных дегенеративных изменениях суставов предплюсны (подтаранного, сустава Шопара), выявленных при МРТ, КТ-исследованиях, интраоперационно, а также при болевом синдроме, связанном с движениями в измененных суставах предплюсны, возможно выполнение артродезирующих вмешательств.*

Рекомендуется рассматривать в качестве основных вмешательств при хирургической коррекции плоскостопия у детей удлиняющую остеотомию пяточной кости и артроэрез подтаранного сустава (реконструкция кости. Остеотомия кости; реконструкция кости.

Коррегирующая остеотомия при деформации стоп; артродез стопы и голеностопного сустава; Артроскопический артродез голеностопного сустава) [78–82].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *в настоящее время наиболее часто используемые методики для коррекции плоскостопия у детей – это удлиняющая остеотомия пяточной кости и артроэрез подтаранного сустава. По ряду исследований, потенциал коррекции деформации у обеих методик сопоставим. Удлиняющая остеотомия пяточной кости предполагает более длительную иммобилизацию и восстановительный период по сравнению с артроэрезом подтаранного сустава. В литературе мало информации об отдаленных результатах использования артроэреза подтаранного сустава у детей. Из всех вариантов артроэреза подтаранного сустава наибольшим клиническим материалом и наименьшим количеством осложнений обладают методики с использованием винта, блокирующего избыточную эверзию подтаранного сустава (методика «calcaneo-stop»).*

Рекомендуется использовать удлиняющую остеотомию пяточной кости при сниженной мобильности подтаранного сустава, но сохранении мобильности сустава Шопара и преобладании абдукционного компонента деформации над вальгусным при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием [78,79,83,84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется использовать дополнительные вмешательства, направленные на коррекцию остаточных деформаций при выполнении удлиняющей остеотомии пяточной кости – остеотомия бугра пяточной кости, флексионная остеотомия медиальной клиновидной кости при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием [70,84–89].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется использовать трикортикальные алло или аутотрансплантаты при выполнении удлиняющей остеотомии пяточной кости при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием [136].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется использовать артроэрез подтаранного сустава при удовлетворительной мобильности подтаранного сустава и преобладании вальгусного компонента деформации над абдукционным при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием [90–92].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *основным условием корректного выполнения артроэреза подтаранного сустава является удовлетворительная мобильность подтаранного сустава. Степень движений в подтаранном суставе может быть критерием выбора между*

артроэрезом подтаранного сустава и удлиняющей остеотомией пяточной кости. Также возраст пациента старше 15-16 лет, и вес более 80 кг делает удлиняющую остеотомию пяточной кости, более обоснованной по сравнению с артроэрезом подтаранного сустава. Оптимальный возраст выполнения артроэреза подтаранного сустава – 10-12 лет. Выбор между удлиняющей остеотомией пяточной кости и артроэрезом подтаранного сустава должен основываться на указанных критериях и других факторах, влияющих на потенциал коррекции каждого метода.

Рекомендуется при выборе метода артроэреза подтаранного сустава отдавать предпочтение методикам, минимизирующим травматизацию тарзального синуса (методики блокирующих или стопорных винтов - "calcaneo-stop" в антеградном варианте (винт в пяточную кость) и ретроградном варианте (винт в таранную кость) при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием. [90–98].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *при использовании подтаранных имплантов имеются публикации достаточно высокой частоты развития болевого синдрома в области тарзального синуса (до 30%). При использовании блокирующих винтов частота болевых синдромов в области тарзального синуса не превышает 6-8%, что обусловлено особенностями расположения винта (преддверие тарзального синуса), а также отсутствием повреждения нервных окончания в области тарзального синуса при установке винта.*

Рекомендуется выполнять удаление блокирующих винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***), через 2-3 года после установки для минимизации риска перелома металлоконструкции у детей после артроэреза подтаранного сустава при помощи блокирующих/ стопорных винтов [90,97–99].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *имеются единичные публикации, описывающие переломы блокирующих винтов у детей после интенсивных физических нагрузок. В связи с этим, пациентам после операции рекомендуется дозировать физические нагрузки в зависимости от наличия и степени выраженности болевого синдрома. При выраженном болевом синдроме после постановки блокирующего винта, возможно его удаление в более ранние сроки, что может привести к потере коррекции деформации стопы.*

Рекомендуется минимизировать использование артродезирующих вмешательств у детей с плоскостопием, поскольку это приводит к существенному ограничению мобильности суставов предплюсны и развитию дегенеративных изменений в смежных суставах и рецидиву болевого синдрома в отдаленном периоде [70,72,100–102].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *артродезирующие вмешательства у детей с плоскостопием используются в тех случаях, когда сохранить мобильность сустава не представляется возможным - выраженные дегенеративные изменения в суставах, сопровождающиеся значимым болевым синдромом, тарзальные коалиции со значительным вовлечением суставных поверхностей (таранно-пяточные коалиции, затрагивающие медиальную и более 50% задней фасетки подтаранного сустава), посттравматические изменения, воспалительные деструкционные процессы и другие. При наличии возможности, рекомендовано сохранять максимальное количество суставов предплюсны – отдавать предпочтение локальным артродезам по отношению к трехсуставному артродезу.*

Рекомендуется гипсовая иммобилизация (наложение иммобилизационной повязки при операциях на костях) после выполнения артроэреза подтаранного сустава в сочетании с удлинением трицепса голени, остеотомиях, артродезах при хирургическом лечении детей с патологическим плоскостопием. [137].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при артроэрезе подтаранного сустава сроки гипсовой иммобилизации обусловлены методом удлинения трицепса голени (при выполнении ахиллопластики срок гипсовой иммобилизации составляет 4 недели). При выполнении околосуставных остеотомий и артродезов сроки иммобилизации обусловлены темпами консолидации по рентгенограммам и составляют в среднем 2,5-3 месяца. При фиксации спицами Киршена, удаление металлоконструкций производится амбулаторно при смене гипсовой повязки через 6 недель после хирургического вмешательства. При использовании погружного остеосинтеза (винты, пластины) – сроки гипсовой иммобилизации могут быть уменьшены в зависимости от стабильности остеосинтеза.*

3.1.2 Послеоперационное обезболивание

- С целью адекватного обезболивания пациентов после хирургического лечения плоскостопия **рекомендуется** использовать мультимодальную анальгезию для детей с учетом возрастных ограничений, которая может включать НПВП (из группы М01А Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты), парацетамол**, габапентиноиды (АТХ код группы N02BF) и опиоиды (АТХ код группы N02A) немедленного высвобождения с учетом возрастных ограничений в инструкции по медицинскому применению, при невозможности её назначения – мономодальную [122, 123, 124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Из фармакологических стратегий в настоящее время общепринятым является применение мультимодальной анальгезии (ММА), представляющей собой использование нескольких анальгетиков (опиоидных в комбинации с неопиоидными анальгетиками) из группы N02AJ Анальгетики с разным механизмом действия и нефармакологических вмешательств, направленных на воздействие на периферические и/или центральные участки нервной системы [126]. Такое сочетание позволяет более эффективно купировать болевой синдром за счет усиления эффектов различных лекарственных препаратов, что в большинстве случаев ведет к снижению частоты назначении и/или доз опиоидных анальгетиков. Таким образом, ММА снижает профиль риска каждого лекарства, обеспечивая при этом синергетический контроль боли с помощью различных классов лекарств. Послеоперационная ММА может включать психотерапию, физиотерапию, НПВП, парацетамол**, габапентиноиды (АТХ код группы N02BF), регионарную анестезию (однократное введение или установка катетеров для периферических нервов), местные инъекции и опиоиды [123, 127].*

*Необходимо помнить об ограниченной двумя сутками длительности применения парентерального введения большинства НПВП из группы АТХ М01А «нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» (кеторолак**, кетопрофен**, диклофенак**) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, что требует своевременного перевода пациента на пероральный прием препаратов или смены препарата или согласования дальнейшего применения с врачебной комиссией. Конкретный выбор способа местной анестезии и лекарственных средств осуществляет лечащий врач индивидуально в соответствии с особенностями пациента, локальными протоколами и оснащением медицинской организации.*

При назначении обезболивающей терапии детям следует выбирать разовую дозу с учетом веса и возраста ребенка. Предпочтение следует отдавать анальгетикам с пероральным или ректальным путем введения, избегать внутримышечных инъекций.

Рекомендуемые анальгетики из группы N02 Анальгетики приведены в Приложении А3.1.

3.3 Иное лечение

Нет.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация после хирургического лечения детей с плоскостопием проводится на разных этапах после проведенного оперативного вмешательства. Послеоперационный период состоит из раннего послеоперационного периода (1–4 недели), периода иммобилизации (при наличии) гипсом или ортезом и позднего послеоперационного периода (до 3 -6 месяцев). Реабилитационное лечение определяется индивидуально в зависимости от возраста пациента и объема проведенного хирургического лечения. Цель реабилитационного лечения заключается в уменьшении болевого синдрома, отека и трофических нарушений в области хирургического вмешательства, а также в восстановлении локомоторной функции. В восстановительном периоде необходимо ограничение физических нагрузок в зависимости от наличия и выраженности болевого синдрома.

Рекомендуется ограничение физических нагрузок после прекращения иммобилизации с частичной нагрузкой на оперированную конечность в зависимости от наличия и выраженности болевого синдрома после хирургического лечения детей с патологическим плоскостопием [78,98,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется реабилитационное лечение в послеоперационном периоде при развитии функциональных нарушений, связанных с проведенным хирургическим лечением, включающее занятия лечебной физкультурой (лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей), методы физической терапии, направленные на уменьшение отека, болевого синдрома в области хирургического вмешательства для постепенного восстановления локомоторной функции после хирургического лечения детей с патологическим плоскостопием [78,98,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика плоскостопия

Меры профилактики плоскостопия у детей отсутствуют. Диспансерное наблюдение направлено на своевременное выявление патологических форм плоскостопия и проведение соответствующего лечения.

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный на 1 году жизни (1 месяц, 1 год) для выявления врожденных эквино-плано-вальгусных деформаций стоп. Затем осмотр производится в 3 года, 6-7 лет, 10-12 лет, 15-18 лет. Осмотры производятся в любом возрасте при наличии жалоб у пациента и его родителей[15,17,60,71,105–107].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется наблюдение пациентов после хирургического лечения после восстановления опороспособности конечности, затем 1 раз в год для оценки отдаленных результатов[78,91,99,101,104,108].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется использование валидированного оксфордского опросника оценки состояния стопы у детей при проведении диспансерного наблюдения у детей с плоскостопием[106,109].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

5.2 Хирургическая антибиотикопрофилактика

При хирургическом лечении пациентов с ригидным симптоматическим плоскостопием, а также с плоскостопием в сочетании с ретракцией трицепса голени **рекомендуется** проводить хирургическую антибиотикопрофилактику (ХАП) инфекции области хирургического вмешательства однократным предоперационным введением антибактериального препарата системного действия (J01) с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [115, 116].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *В соответствии с международными клиническими руководствами по профилактике инфекций области хирургического вмешательства [115, 117] задачей ХАП является создание бактерицидных концентраций антибактериального препарата системного действия (J01) в тканях, подвергающихся микробной контаминации во время операции для профилактики инфекций области хирургического вмешательства. Необходимость проведения ХАП определяется классом хирургической раны предстоящей операции: ХАП не требуется для «чистых» операционных ран, не связанных с установкой имплантатов ортопедических и металлических конструкций. ХАП следует проводить: для условно-чистых и контаминированных операционных ран; для «чистых» операционных ран,*

при которых устанавливаются импланты ортопедические и металлические конструкции. При инфицированных («грязных») ранах ХАП не показана, проводится антибиотикотерапия.

- Пациентам, которым планируется хирургическое лечение плоскостопия, **рекомендуется** использовать в качестве основных препаратов с целью ХАП цефалоспорины первого (J01DB) и второго (J01DC) поколения (цефазолин**, цефуроксим**), в качестве альтернативы при непереносимости бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов (J01C) – антибактериальные препараты гликопептидной структуры (ванкомицин**), линкозамиды (#клиндамицин**) [115]. Применение указанных лекарственных препаратов проводится с учетом возрастных ограничений в инструкции по медицинскому применению.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Для пациентов с неотягощенным аллергоанамнезом и без значимых факторов риска носительства метициллин-резистентных стафилококков для профилактики ХАП используются цефалоспорины первого (J01DB) и второго (J01DC) поколения (цефазолин**, цефуроксим**), которые вводятся внутривенно в интервале от 30 до 60 минут до разреза кожи.*

Рекомендовано при непереносимости бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов (J01C) следует назначить ванкомицин**, который вводится в течение минимум 60 мин с началом внутривенной инфузии за 2 ч до разреза, либо #клиндамицин**. При значимых факторах риска носительства метициллин-резистентных стафилококков (MRS) схема ХАП должна включать антибактериальные препараты системного действия (АТХ: J01) с анти-MRS-активностью (ванкомицин**). В большинстве случаев для эффективной профилактики достаточно одной предоперационной дозы антибактериального препарата системного действия [115,118,119].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендовано при длительных вмешательствах (более 3 ч) или массивной кровопотере следует назначать дополнительную интраоперационную дозу антибактериального препарата системного действия (АТХ: J01) (ориентировочный срок интраоперационного введения – через 2 периода полувыведения после предоперационной дозы). Введение антибактериальных препаратов системного действия (АТХ: J01) после закрытия раны в операционной нецелесообразно даже при наличии установленных дренажей [115,118,119].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5.

Рекомендовано при применение разовых доз основных антибактериальных препаратов для ХАП при оперативных вмешательствах у **детей** следует рассчитывать по фактическому весу: цефазолин** 30 мг/кг, цефуроксим** 50 мг/кг, #клиндамицин** 10 мг/кг, ванкомицин** 15 мг/кг [115,118,119].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При хирургическом лечении пациентов с плоскостопием **рекомендуется** проводить антибиотикопрофилактику инфекции области хирургического вмешательства продолжительностью не более 24 часов с целью достижения эффективной концентрации антибактериального препарата в тканях и сыворотке крови в момент разреза кожи [121].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *В соответствии с действующей в РФ нормативной документацией (СанПиН 3.3686-21) и клиническими рекомендациями [121], антибиотики для профилактики инфекции области хирургического вмешательства следует вводить внутривенно в интервале от 30 до 60 минут до разреза кожи, при применении ванкомицина** в течение 2 часов до разреза. Максимальная продолжительность профилактического введения антибактериального препарата системного действия (АТХ: J01) не должна превышать 24 часов после окончания операции. В большинстве случаев для эффективной профилактики достаточно одной дозы антибактериального препарата системного действия (АТХ: J01). Дополнительные дозы следует вводить при длительных операциях, когда от момента предоперационного введения антибактериального препарата системного действия проходит время периода полувыведения примененного антибактериального препарата системного действия (АТХ: J01) и возникает риск снижения концентрации антибактериального препарата системного действия (АТХ: J01) ниже бактерицидной и повышение риска ИОХВ.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Плановое хирургическое лечение детей с патологическим плоскостопием;

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) Проведенное хирургическое лечение или отказ от хирургического лечения по объективным причинам;
2) Отсутствие: стойкого болевого синдрома; стойкой гипертермии; значимых лабораторных отклонений; осложнений, требующих стационарного лечения;

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Стандартизированные подходы к выбору метода лечения детей с плоскостопием отсутствуют. Выбор тактики зависит от множества факторов, которые изложены в настоящих клинических рекомендациях. Учет этих факторов (мобильность деформации, определение ретракции трицепса голени, сопоставление жалоб пациента с клинической картиной) является ключом к успеху. В то же время, клинический опыт врача-ортопеда может обуславливать другие подходы к лечению данных пациентов. В данных клинических рекомендациях приведен мировой опыт в понимании плоскостопия как состояния и определения действий врача при планировании тактики обследования и лечения.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Да/нет
1.	Сбор жалоб и анамнеза	Да/Нет
2.	Оценка формы стопы на основании клинических критериев	Да/Нет
3.	Оценка мобильности деформации включая оценку величины тыльного сгибания стопы	Да/Нет
4.	Выполнение рентгенографии стоп в двух проекциях в положении стоя	Да/Нет
5.	Выполнение КТ нижней конечности (стоп) при выявлении рентгенологических признаков тарзальных коалиций	Да/Нет
6.	Определение показаний к консервативному и хирургическому лечению на основании оценки мобильности деформации и анализа жалоб	Да/Нет
7.	Выполнение резекции тарзальной коалиции при наличии болевого синдрома и отсутствия выраженных дегенеративных изменений суставов предплюсны	Да/Нет
8.	Выполнение удлиняющей остеотомии пяточной кости или артроэреза подтаранного сустава в зависимости от мобильности	Да/Нет

№	Критерии качества	Да/нет
	подтаранного сустава и сустава Шопара, а также от выраженности вальгусного и абдукционного компонента деформации	
9.	Планирование удлинения трицепса голени в зависимости от результата теста Silfverskiöld и степени рентракции трицепса голени	Да/Нет

Список литературы

1. Ford S.E., Scannell B.P. Pediatric Flatfoot: Pearls and Pitfalls // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2017. Vol. 22, № 3. P. 643–656.
2. Keith : Rome, L : Ashford Robert, Angela : Evans. Non-surgical interventions for paediatric pes planus SO-: Cochrane Database of Systematic Reviews YR-: 2010 NO-: 7 // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010.
3. Pfeiffer M. et al. Prevalence of flat foot in preschool-aged children // Pediatrics. Pediatrics, 2006. Vol. 118, № 2. P. 634–639.
4. Dare D.M., Dodwell E.R. Pediatric flatfoot: cause, epidemiology, assessment, and treatment // Curr Opin Pediatr. Curr Opin Pediatr, 2014. Vol. 26, № 1. P. 93–100.
5. Tenenbaum S. et al. Flexible pes planus in adolescents: body mass index, body height, and gender-an epidemiological study // Foot Ankle Int. Foot Ankle Int, 2013. Vol. 34, № 6. P. 811–817.
6. Bauer K., Mosca V.S., Zionts L.E. What's New in Pediatric Flatfoot? 2015.
7. Majid A., Taha S., Feldman D.S. Painful Flexible Flatfoot // Foot and Ankle Clinics of NA. 2015.
8. Carr J.B., Yang S., Lather L.A. Pediatric Pes Planus: A State-of-the-Art Review // Pediatrics. Pediatrics, 2016. Vol. 137, № 3.
9. Vittore D. et al. Extensor deficiency: first cause of childhood flexible flat foot // Orthopedics. Orthopedics, 2009. Vol. 32, № 1. P. 28.
10. Singh A. et al. Analysis of ankle alignment abnormalities as a risk factor for pediatric flexible flat foot // Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL. African Journals Online (AJOL), 2010. Vol. 5, № 1.
11. Ghanem I. et al. Understanding the foot's functional anatomy in physiological and pathological conditions: the calcaneopedal unit concept. // J Child Orthop. British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 2019. Vol. 13, № 2. P. 134–146.
12. Edo M., Yamamoto S. Changes in kinematic chain dynamics between calcaneal pronation/supination and shank rotation during load bearing associated with ankle position during plantar and dorsiflexion. // J Phys Ther Sci. Society of Physical Therapy Science, 2018. Vol. 30, № 12. P. 1479–1482.
13. Lin C.J. et al. Correlating factors and clinical significance of flexible flatfoot in preschool children // Journal of Pediatric Orthopaedics. 2001. Vol. 21, № 3.
14. Bordelon R.L. Hypermobile flatfoot in children. Comprehension, evaluation, and treatment // Clin Orthop Relat Res. 1983. Vol. NO. 181.
15. вариабельность частоты плоскостопия в зависимости от критериев диагностики и

способа статистической обработки // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019. Vol. 7, № 2.

16. García-Rodríguez A. et al. Flexible flat feet in children: a real problem? // Pediatrics. Pediatrics, 1999. Vol. 103, № 6.
17. Harris E.J. The natural history and pathophysiology of flexible flatfoot // Clin Podiatr Med Surg. Clin Podiatr Med Surg, 2010. Vol. 27, № 1. P. 1–23.
18. HARRIS R.I., BEATH T. Hypermobile flat-foot with short tendo achillis. // J Bone Joint Surg Am. 1948. Vol. 30 A, № 1.
19. Harris R.I., Beath T. Army foot survey. An investigation of foot ailments in Canadian soldiers // Nat. Res. Counc. Can. 1947.
20. Niki H. et al. Peroneal spastic flatfoot in adolescents with accessory talar facet impingement: a preliminary report // J Pediatr Orthop B. J Pediatr Orthop B, 2015. Vol. 24, № 4. P. 354–361.
21. Alqahtani E. et al. Accessory anterolateral talar facet associated with tarsal coalition: prevalence and cross-sectional characterization // Skeletal Radiol. Skeletal Radiol, 2020. Vol. 49, № 3. P. 417–424.
22. Soni J.F., Valenza W., Matsunaga C. Tarsal coalition // Curr Opin Pediatr. Curr Opin Pediatr, 2020. Vol. 32, № 1. P. 93–99.
23. В.М. Кенис, Н.В. Никитина. Тарзальные коалиции у детей (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2010. Vol. 16, № 3. P. 159–165.
24. Martus J.E. et al. Accessory Anterolateral Talar Facet as an Etiology of Painful Talocalcaneal Impingement in the Rigid Flatfoot: A New Diagnosis // Iowa Orthop J. University of Iowa, 2008. Vol. 28. P. 1.
25. Miller M., Dobbs M.B. Congenital Vertical Talus: Etiology and Management // J Am Acad Orthop Surg. J Am Acad Orthop Surg, 2015. Vol. 23, № 10. P. 604–611.
26. Wirth T. Congenital Vertical Talus // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2021. Vol. 26, № 4. P. 903–913.
27. Вавилов М.А. et al. Отдаленные результаты лечения детей с врожденной вертикальной таранной костью [Electronic resource] // Гений ортопедии. 2019. P. 330–336. URL: https://www.researchgate.net/publication/335982282_Long-term_results_of_pediatric_treatment_of_congenital_vertical_talus (accessed: 08.01.2022).
28. Staheli L.T. Planovalgus foot deformity. Current status // J Am Podiatr Med Assoc. J Am Podiatr Med Assoc, 1999. Vol. 89, № 2. P. 94–99.
29. Staheli L.T. Evaluation of planovalgus foot deformities with special reference to the natural history // J Am Podiatr Med Assoc. J Am Podiatr Med Assoc, 1987. Vol. 77, № 1. P. 2–6.
30. Atik A., Ozyurek S. Flexible flatfoot // North Clin Istanbul. 2014. Vol. 1, № 1. P. 57–64.

31. Pehlivan O. et al. Radiographic correlation of symptomatic and asymptomatic flexible flatfoot in young male adults // Int Orthop. Int Orthop, 2009. Vol. 33, № 2. P. 447–450.
32. Yan G. sen et al. Relationship between symptoms and weight-bearing radiographic parameters of idiopathic flexible flatfoot in children // Chin Med J (Engl). 2013. Vol. 126, № 11. P. 2029–2033.
33. Bourdet C. et al. Flatfoot in children and adolescents. Analysis of imaging findings and therapeutic implications // Orthop Traumatol Surg Res. Orthop Traumatol Surg Res, 2013. Vol. 99, № 1. P. 80–87.
34. Harris E.J. et al. Diagnosis and treatment of pediatric flatfoot // J Foot Ankle Surg. J Foot Ankle Surg, 2004. Vol. 43, № 6. P. 341–373.
35. Bouchard M., Mosca V.S. Flatfoot deformity in children and adolescents: Surgical indications and management // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 22, № 10. P. 623–632.
36. Сапоговский А.В., Кенис В.М. Клиническая диагностика ригидных форм плано-вальгусных деформаций стоп у детей // Травматология и ортопедия России. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. № 4 (78).
37. Honig E.L. et al. Pediatric orthopedic mythbusters: The truth about flexible flatfeet, tibial and femoral torsion, W-sitting, and idiopathic toe-walking // Current Opinion in Pediatrics. 2021. Vol. 33, № 1.
38. Bhaskara Rao U., Joseph B. The influence of footwear on the prevalence of flat foot. A survey of 2300 children // Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 1992. Vol. 74, № 4.
39. Pavone V. et al. Growing pains: What do we know about etiology? A systematic review // World Journal of Orthopedics. 2019. Vol. 10, № 4.
40. Lehman P.J., Carl R.L. Growing Pains: When to Be Concerned // Sports Health. 2017. Vol. 9, № 2.
41. Snyder R.B., Lipscomb A.B., Johnston R.K. The relationship of tarsal coalitions to ankle sprains in athletes // American Journal of Sports Medicine. 1981. Vol. 9, № 5.
42. Bresnahan P.J., Juanto M.A. Pediatric Flatfeet—A Disease Entity That Demands Greater Attention and Treatment // Frontiers in Pediatrics. 2020.
43. Uden H., Scharfbillig R., Causby R. The typically developing paediatric foot: How flat should it be? A systematic review // Journal of Foot and Ankle Research. 2017. Vol. 10, № 1.
44. Morrison S.C., Ferrari J. Inter-rater reliability of the Foot Posture Index (FPI-6) in the assessment of the paediatric foot // J Foot Ankle Res. BioMed Central, 2009. Vol. 2, № 1. P.

26.

45. Mosca V.S. Flexible flatfoot in children and adolescents // Journal of Children Orthopaedics. 2010. Vol. 4. P. 107–121.
46. Ueki Y., Sakuma E., Wada I. Pathology and management of flexible flat foot in children // J Orthop Sci. J Orthop Sci, 2019. Vol. 24, № 1. P. 9–13.
47. Pavone V. et al. Diagnosis and treatment of flexible flatfoot: Results of 2019 flexible flatfoot survey from the European Paediatric Orthopedic Society // Journal of Pediatric Orthopaedics Part B. 2021.
48. Berkeley R., Tennant S., Saifuddin A. Multimodality imaging of the paediatric flatfoot // Skeletal Radiology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2021. Vol. 50, № 11. P. 2133–2149.
49. Sapogovskiy A. v. et al. Взаимосвязь клинико-рентгенологических параметров стоп у детей с плоскостопием // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. Eco-Vector LLC, 2020. Vol. 8, № 4. P. 407–416.
50. Phyo N. et al. The radiological diagnosis of extra-articular posteromedial talocalcaneal coalition // Skeletal Radiol. Springer, 2020. Vol. 49, № 9. P. 1413–1422.
51. Kenis V.M. et al. Оксфордский опросник оценки состояния стопы у детей (Oxford Ankle Foot Questionnaire): лингвокультурная адаптация в России // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. Eco-Vector LLC, 2021. Vol. 9, № 2. P. 135–142.
52. Crim J.R., Kjeldsberg K.M. Radiographic Diagnosis of Tarsal Coalition // American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society, 2004. Vol. 182, № 2. P. 323–328.
53. Сапоговский А.В., Кенис В.М., Хусаинов Р.Х. Диагностическое значение рентгенологических признаков тарзальных коалиций // Травматология и ортопедия России. 2014. Vol. 20, № 1. P. 86–91.
54. Murphy J.S., Mubarak S.J. Talocalcaneal Coalitions // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2015. Vol. 20, № 4. P. 681–691.
55. Cass A.D., Camasta C.A. A review of tarsal coalition and pes planovalgus: clinical examination, diagnostic imaging, and surgical planning // J Foot Ankle Surg. J Foot Ankle Surg, 2010. Vol. 49, № 3. P. 274–293.
56. Upasani V. v., Chambers R.C., Mubarak S.J. Analysis of calcaneonavicular coalitions using multi-planar three-dimensional computed tomography // J Child Orthop. J Child Orthop, 2008. Vol. 2, № 4. P. 301–307.
57. Nalaboff K.M., Schweitzer M.E. MRI of tarsal coalition: frequency, distribution, and innovative signs // Bull NYU Hosp Jt Dis. J. Michael Ryan Publishing Co., 2008. Vol. 66, №

1. P. 14–14.

58. Сапоговский А.В. et al. Плантография в диагностике плоскостопия у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. Eco-Vector LLC, 2023. Vol. 11, № 1. P. 67–74.
59. Wolf S. et al. Foot motion in children shoes: a comparison of barefoot walking with shod walking in conventional and flexible shoes // Gait Posture. Gait Posture, 2008. Vol. 27, № 1. P. 51–59.
60. Evans A.M. et al. Foot orthoses for treating paediatric flat feet // Cochrane Database of Systematic Reviews. Wiley, 2022. Vol. 2022, № 1.
61. Barry K., Pille C. Foot Orthoses for Treating Flat Feet in Children // Am Fam Physician. 2023. Vol. 107, № 3. P. 232–233.
62. Jafarnezhadgero A.A., Madadi Shad M., Ferber R. The effect of foot orthoses on joint moment asymmetry in male children with flexible flat feet // J Bodyw Mov Ther. J Bodyw Mov Ther, 2018. Vol. 22, № 1. P. 83–89.
63. Jafarnezhadgero A.A. et al. The long-term use of foot orthoses affects walking kinematics and kinetics of children with flexible flat feet: A randomized controlled trial // PLoS One. PLoS One, 2018. Vol. 13, № 10.
64. Molina-García C. et al. Efficacy of Plantar Orthoses in Paediatric Flexible Flatfoot: A Five-Year Systematic Review // Children (Basel). Children (Basel), 2023. Vol. 10, № 2.
65. Choi J.Y. et al. Does the long-term use of medial arch support insole induce the radiographic structural changes for pediatric flexible flat foot? - A prospective comparative study // Foot Ankle Surg. Foot Ankle Surg, 2020. Vol. 26, № 4. P. 449–456.
66. Kim J.Y. et al. Radiologic changes of long term foot insole use in symptomatic pediatric flatfoot // Medicine. Wolters Kluwer Health, 2023. Vol. 102, № 10. P. e33152.
67. Kanatlı U., Aktas E., Yetkin H. Do corrective shoes improve the development of the medial longitudinal arch in children with flexible flat feet? // J Orthop Sci. J Orthop Sci, 2016. Vol. 21, № 5. P. 662–666.
68. Whitford D., Esterman A. A randomized controlled trial of two types of in-shoe orthoses in children with flexible excess pronation of the feet // Foot Ankle Int. Foot Ankle Int, 2007. Vol. 28, № 6. P. 715–723.
69. Yasin M.S. et al. Pediatric and Adolescent Flatfoot: A Questionnaire Based Middle East and North Africa Study // Int J Gen Med. Int J Gen Med, 2023. Vol. 16. P. 2055–2061.
70. Knapik D.M. et al. Impact of Routine Gastrocnemius Stretching on Ankle Dorsiflexion Flexibility and Injury Rates in High School Basketball Athletes // Orthop J Sports Med. Orthop J Sports Med, 2019. Vol. 7, № 4.

71. Riccio I. et al. Rehabilitative treatment in flexible flatfoot: a perspective cohort study // Chir Organi Mov. Chir Organi Mov, 2009. Vol. 93, № 3. P. 101–107.
72. Yıldırım Şahan T. et al. Comparison Of Short-Term Effects Of Virtual Reality and Short Foot Exercises In Pes Planus // Foot (Edinb). Foot (Edinb), 2021. Vol. 47.
73. Okamura K. et al. Effects of plantar intrinsic foot muscle strengthening exercise on static and dynamic foot kinematics: A pilot randomized controlled single-blind trial in individuals with pes planus // Gait Posture. Gait Posture, 2020. Vol. 75. P. 40–45.
74. Hara S., Kitano M., Kudo S. The effects of short foot exercises to treat flat foot deformity: A systematic review // J Back Musculoskelet Rehabil. J Back Musculoskelet Rehabil, 2023. Vol. 36, № 1. P. 21–33.
75. Abd-Elmonem A.M. et al. Clinical and radiological outcomes of corrective exercises and neuromuscular electrical stimulation in children with flexible flatfeet: A randomized controlled trial // Gait Posture. Gait Posture, 2021. Vol. 88. P. 297–303.
76. Huang C. et al. Effects of the Short-Foot Exercise on Foot Alignment and Muscle Hypertrophy in Flatfoot Individuals: A Meta-Analysis // Int J Environ Res Public Health. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2022. Vol. 19, № 19. P. 11994.
77. Kelikian A. et al. When to operate on pediatric flatfoot // Foot Ankle Spec. Foot Ankle Spec, 2011. Vol. 4, № 2. P. 112–119.
78. Vergillos Luna M. et al. Pediatric Flatfoot: Is There a Need for Surgical Referral? // J Clin Med. J Clin Med, 2023. Vol. 12, № 11.
79. Blitz N.M. et al. Flexible Pediatric and Adolescent Pes Planovalgus: Conservative and Surgical Treatment Options // Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2010. Vol. 27, № 1.
80. Tsai C.C. et al. Joint hypermobility and preschool-age flexible flatfoot // Medicine. Medicine (Baltimore), 2022. Vol. 101, № 31.
81. Sheikh Taha A.M., Feldman D.S. Painful Flexible Flatfoot // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2015. Vol. 20, № 4. P. 693–704.
82. Kothari A., Masquijo J. Surgical treatment of tarsal coalitions in children and adolescents // EFORT Open Rev. British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 2020. Vol. 5, № 2. P. 80–89.
83. Suh D.H. et al. Lateral column lengthening versus subtalar arthroereisis for paediatric flatfeet: a systematic review // International Orthopaedics. 2019. Vol. 43, № 5.
84. Firth G.B. et al. Lengthening of the gastrocnemius-soleus complex: an anatomical and biomechanical study in human cadavers // J Bone Joint Surg Am. J Bone Joint Surg Am, 2013. Vol. 95, № 16. P. 1489–1496.
85. Jackson T.J. et al. Characteristics and reoperation rates of paediatric tarsal coalitions: a

population-based study // J Child Orthop. 2020. Vol. 14. P. 537–543.
86. Chong D.Y. et al. Prospective comparison of subtalar arthroereisis with lateral column lengthening for painful flatfeet // J Pediatr Orthop B. J Pediatr Orthop B, 2015. Vol. 24, № 4. P. 345–353.
87. Suh D.H. et al. Lateral column lengthening versus subtalar arthroereisis for paediatric flatfeet: a systematic review // Int Orthop. Int Orthop, 2019. Vol. 43, № 5. P. 1179–1192.
88. Tahririan M.A., Ramtin S., Taheri P. Functional and radiographic comparison of subtalar arthroereisis and lateral calcaneal lengthening in the surgical treatment of flexible flatfoot in children // Int Orthop. Int Orthop, 2021. Vol. 45, № 9. P. 2291–2298.
89. Dogan A. et al. A comparison of two different techniques in the surgical treatment of flexible pes planovalgus: Calcaneal lengthening and extra-articular subtalar arthrodesis // Journal of Pediatric Orthopaedics Part B. 2009. Vol. 18, № 4. P. 167–175.
90. Vescio A. et al. Arthroereisis in juvenile flexible flatfoot: Which device should we implant? A systematic review of literature published in the last 5 years // World J Orthop. 2021. Vol. 12, № 6.
91. Zanolli D.H. et al. Biomechanical assessment of flexible flatfoot correction: comparison of techniques in a cadaver model // J Bone Joint Surg Am. J Bone Joint Surg Am, 2014. Vol. 96, № 6. P. e45(1).
92. Lamm B.M., Knight J., Ernst J.J. Evans Calcaneal Osteotomy: Assessment of Multiplanar Correction // The Journal of Foot and Ankle Surgery. W.B. Saunders, 2022. Vol. 61, № 4. P. 700–705.
93. Mourkus H., Prem H. Double calcaneal osteotomy with minimally invasive surgery for the treatment of severe flexible flatfeet // Int Orthop. Int Orthop, 2018. Vol. 42, № 9. P. 2123–2129.
94. Sangeorzan B.J., Mosca V., Hansen S.T. Effect of calcaneal lengthening on relationships among the hindfoot, midfoot, and forefoot // Foot Ankle. 1993. Vol. 14, № 3.
95. Mosca V.S. Calcaneal lengthening for valgus deformity of the hindfoot: Results in children who had severe, symptomatic flatfoot and skewfoot // Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1995. Vol. 77, № 4.
96. Xu Y. et al. Double calcaneal osteotomy for severe adolescent flexible flatfoot reconstruction // J Orthop Surg Res. BioMed Central, 2017. Vol. 12, № 1.
97. Greenfield S., Cohen B. Calcaneal Osteotomies: Pearls and Pitfalls // Foot and Ankle Clinics. 2017. Vol. 22, № 3.
98. Di Gennaro G.L. et al. Operative versus nonoperative treatment in children with painful rigid flatfoot and talocalcaneal coalition // BMC Musculoskelet Disord. BMC Musculoskelet

Disord, 2020. Vol. 21, № 1.
99. Ghali A. et al. Arthroereisis: Treatment of Pes Planus // Cureus. Cureus, 2022. Vol. 14, № 1.
100. De Pellegrin M., Moharamzadeh D. Subtalar Arthroereisis for Surgical Treatment of Flexible Flatfoot // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2021. Vol. 26, № 4. P. 765–805.
101. Evans AM. Screening for foot problems in children: is this practice justifiable?. J Foot Ankle Res. 2012;5(1):18. Published 2012 Jul 24. doi:10.1186/1757-1146-5-18
102. Bernasconi A., Lintz F., Sadile F. The role of arthroereisis of the subtalar joint for flatfoot in children and adults // EFORT Open Rev. EFORT Open Rev, 2017. Vol. 2, № 11. P. 438–446.
103. Bernasconi A. et al. Midterm assessment of subtalar arthroereisis for correction of flexible flatfeet in children // Orthop Traumatol Surg Res. Orthop Traumatol Surg Res, 2020. Vol. 106, № 1. P. 185–191.
104. Metcalfe S.A., Bowling F.L., Reeves N.D. Subtalar joint arthroereisis in the management of pediatric flexible flatfoot: a critical review of the literature // Foot Ankle Int. Foot Ankle Int, 2011. Vol. 32, № 12. P. 1127–1139.
105. Costa F.P. et al. Long-Term Outcomes of the Calcaneo-Stop Procedure in the Treatment of Flexible Flatfoot in Children: A Retrospective Study // Acta Med Port. Acta Med Port, 2017. Vol. 30, № 7–8. P. 541–545.
106. De Pellegrin M. et al. Subtalar extra-articular screw arthroereisis (SESA) for the treatment of flexible flatfoot in children // J Child Orthop. J Child Orthop, 2014. Vol. 8, № 6. P. 479–487.
107. Pavone V. et al. Calcaneo-stop procedure in the treatment of the juvenile symptomatic flatfoot // J Foot Ankle Surg. J Foot Ankle Surg, 2013. Vol. 52, № 4. P. 444–447.
108. D'Angelantonio A.M., Schick F.A., Arjomandi N. Triple arthrodesis // Clin Podiatr Med Surg. Clin Podiatr Med Surg, 2012. Vol. 29, № 1. P. 91–102.
109. Pell IV R.F., Myerson M.S., Schon L.C. Clinical outcome after primary triple arthrodesis // J Bone Joint Surg Am. J Bone Joint Surg Am, 2000. Vol. 82, № 1. P. 47–57.
110. Knupp M., Stufkens S.A.S., Hintermann B. Triple arthrodesis // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2011. Vol. 16, № 1. P. 61–67.
111. Dolan C.M. et al. Randomized prospective study comparing tri-cortical iliac crest autograft to allograft in the lateral column lengthening component for operative correction of adult acquired flatfoot deformity // Foot Ankle Int. Foot Ankle Int, 2007. Vol. 28, № 1. P. 8–12.
112. Marengo L. et al. Clinical and radiological outcome of calcaneal lengthening osteotomy for flatfoot deformity in skeletally immature patients // Eur J Orthop Surg Traumatol. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2017. Vol. 27, № 7. P. 989–996.
113. Berkeley R., Tennant S., Saifuddin A. Multimodality imaging of the paediatric flatfoot // Skeletal Radiol. Skeletal Radiol, 2021. Vol. 50, № 11. P. 2133–2149.

114. Morris C. et al. The Oxford Ankle Foot Questionnaire for children: responsiveness and longitudinal validity // Qual Life Res. Qual Life Res, 2009. Vol. 18, № 10. P. 1367–1376.
115. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M., et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery // Am. J. Health. Syst. Pharm. 2013. Vol. 70, № 3. P. 195–283.
116. AO Principles of Fracture Management: Vol. 1: Principles, Vol. 2: Specific fractures / ed. Buckley R.E., Moran C.G., Apivatthakakul T. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018. P. b-006-149767.
117. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2018. 184 p.
118. Opri F., Bianchini S., Nicoletti L., et al. Surgical Antimicrobial Prophylaxis in Patients of Neonatal and Pediatric Age Undergoing Orthopedic and Hand Surgery: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study // Antibiotics. 2022. Vol. 11, № 3. P. 289.
119. Власова А. В., Смирнова Е. В., Теновская Т. А., et al. Протокол периоперационной и постэкспозиционной антибиотикопрофилактики в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» // Здоровье Мегаполиса. 2021. Vol. 2, № 2. P. 46–64.
120. Messner J., Papakostidis C., Giannoudis P.V., et al. Duration of Administration of Antibiotic Agents for Open Fractures: Meta-Analysis of the Existing Evidence // Surg. Infect. 2017. Vol. 18, № 8. P. 854–867.
121. Брико Н. И., Божкова С. А., Брусина Е. Б. и др.; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ). Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Метод. рекомендации. М., 2022. 74 с. [Electronic resource]. URL: https: //www.nasci.ru/?id=102733&download=1 (accessed: 27.04.2024).
122. Waldron N.H., Jones C.A., Gan T.J., et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis // Br. J. Anaesth. 2013. Vol. 110, № 2. P. 191–200.
123. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review // JAMA Surg. 2017. Vol. 152, № 7. P. 691.
124. Doleman B., Mathiesen O., Sutton A.J., et al. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis // Br. J. Anaesth. 2023. Vol. 130, № 6. P. 719–728.

125. Frizzell K.H., Cavanaugh P.K., Herman M.J. Pediatric Perioperative Pain Management // Orthop. Clin. North Am. 2017. Vol. 48, № 4. P. 467–480.
126. Hsu J.R., Mir H., Wally M.K., et al. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury // J. Orthop. Trauma. 2019. Vol. 33, № 5. P. e158–e182.
127. Lee S.K., Lee J.W., Choy W.S. Is multimodal analgesia as effective as postoperative patient-controlled analgesia following upper extremity surgery? // Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2013. Vol. 99, № 8. P. 895–901.
128. Hauer J. Pain in children: Approach to pain assessment and overview of management principles // UpToDate. Poplack DG. Wolters Kluwer.
129. Orliaguet G., Hamza J., Couloigner V., et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol // Pediatrics. 2015. Vol. 135, № 3. P. e753–e755.
130. Schechter W. Pharmacologic management of acute perioperative pain in infants and children // UpToDate. Sun LS. Wolters Kluwer.
131. Kyung, M.G.; Cho, Y.J.; Lee, J.H.; Shin, M.S.; Park, J.H.; Lee, D.Y. Reliability and Radiographic Correlation of the Foot Posture Index-6: A Multi-Rater Analysis in Symptomatic and Asymptomatic Individuals. Diagnostics 2025, 15, 1214.
132. Papaliodis DN, Vanushkina MA, Richardson NG, DiPreta JA. The foot and ankle examination. Med Clin North Am. 2014 Mar;98(2):181-204.
133. Травматология. Национальное руководство под ред. Г. П. Котельников, С. П. Миронов, 4-е-е изд., Москва: Гэотар-Медиа, 2022. 784 с.
134. Ключевский В. Хирургия повреждений: рук. для фельдшеров, хирургов и травматологов район. больниц / В. Ключевский, 2-е изд., Ярославль; Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2004. 787 с.
135. Munro J., Booth A., Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. Health Technol. Assess. 1997; 1 (12): 1–62.
136. Younger E. M. Complications of iliac crest graft and bone grafting alternatives in foot and ankle surgery / E. M. Younger, M. W. Chapman // Foot Ankle. — 1989. — Vol. 10, № 1. — P. 6–13.
137. Kelikian A, Mosca V, Schoenhaus HD, Winson I, Weil L Jr. When to operate on pediatric flatfoot. Foot Ankle Spec. 2011 Apr;4(2):112-9. doi: 10.1177/1938640011402006. PMID: 21482819.
138. Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Титов Ф.В., Кокина В.А. Сравнительный анализ положения стопы у детей с использованием индекса позиции стопы (FPI-6) с

симптоматическими и бессимптомными формами плоскостопия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020;5(4):76-83. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-76-83

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Вавилов Максим Александрович**, д.м.н., врач Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница», доцент кафедры детской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2. **Кенис Владимир Маркович**, д.м.н., проф., заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. **Кокорев Алексей Иванович,** к.м.н., врач-травматолог-ортопед, начальник отдела организации деятельности травматолого-ортопедической службы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
5. Отделёнов Виталий Александрович, к.м.н., врач-клинический фармаколог, начальник отдела управления безопасностью лекарственных препаратов и медицинских изделий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
4. **Очкуренко Александр Алексеевич**, д.м.н., проф., начальник управления по реализации функций НМИЦ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
5. **Сапоговский Андрей Викторович**, к.м.н., в.н.с. клиники патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-травматологи-ортопеды,
2. Врачи-педиатры,
3. Врачи-детские хирурги,
4. Врачи по лечебной физкультуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические

	исследования) или мнение экспертов

Таблица 3.Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Кенис, В. М. Тарзальные коалиции у детей (клиника, диагностика, лечение) : Учебное пособие / В. М. Кенис, А. Г. Баиндурашвили, А. В. Сапоговский ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский детский ортопедический институт им Г.И. Турнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург : Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2016. – 60 с. – EDN QYUUHC.

2. Плоскостопие у детей (диагностика и лечение) : Учебное пособие / В. М. Кенис, А. Г. Баиндурашвили, А. В. Сапоговский, А. Ю. Димитриева ; Министерство здравоохранения Российской Федерации Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. – Санкт-Петербург : Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера, 2021. – 56 с. – ISBN 978-5-907276-25-3. – EDN EQMZOS.

Приложение А3.1 Режим дозирования лекарственных препаратов для детей с целью обезболивания (АТХ уточнены в зависимости от группы)

Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
Ненаркотический анальгетик из группы анилиды (АТХ: N02BE)				
Парацетамол**	**Суппозитории ректальные:**			
	3-6 мес (6-8 кг): 50 мг	ректально с интервалом не менее 4-6 часов	100 мг/сут	В инструкции не указана
	7-12 мес (8-11 кг): 100 мг		200 мг/сут	
	1-4 года (12-16 кг): 100 мг		400 мг/сут	
	5-9 лет (17-30 кг): 250 мг		1000 мг/сут	
	10-14 лет: 500 мг		2000 мг/сут	
	старше 15 лет: 500 мг		4000 мг/сут	
	В\в инфузия:			
	10 кг и менее: 7,5 мг/кг.(0.75 мл/кг)	не более 4 р\сут, интервал между	не более 30 мг/кг/сут	В инструкции не указана

Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
	от 10 кг до 33 кг включительно: 15 мг/кг (1,5 мл/кг)	инфузиями не менее 4 часов	менее 60 мг/кг включительно, но не более 2 г	
	от 33 до 50 кг включительно: 15 мг/кг (1,5 мл/кг)		менее 60 мг/кг включительно, но не более 3 г	
	более 50 кг: 1г (100 мл)		не более 4г/сут	
	Таблетки			
	3-5 лет: 200 мг	Каждые 4-6 часов	не более 4 раз в сутки	
	6-8 лет: 250 мг		не более 4 раз в сутки	
	9-11 лет: 500 мг		не более 4 раз в сутки	
	Старше 12 лет: 500-1000 мг		не более 4 г/сут	
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (АТХ: М01А)				
Диклофенак**	**Порошок для приготовления раствора для приёма внутрь**			
	14-18 лет: 50-100 мг	0,5-2 мг/кг в сутки внутрь, суточная доза делится на 2-3 разовые дозы	150 мг	В инструкции не указана
	Таблетки:			
	6-14 лет: 25 мг	0,5-2 мг/кг в сутки внутрь, суточная доза делится на 2-3 разовые дозы	150 мг	В инструкции не указана
	14-18 лет: 25-50 мг			
Ибупрофен**	**Суспензия (100мг/5мл):**			
	3-6 мес (5-7,6 кг): 2,5 мл (50 мг)	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	7,5 мл (150 мг)	Не более 5 дней
	6-12 мес (7,7-9 кг): 2,5 мл (50 мг)	внутрь 3-4 р/сут с интервалом 6-8 часов	10 мл (200 мг)	
	1-3 года (10-16 кг): 5 мл	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	15 мл (300 мг)	
	4-6 лет (17-20 кг): 7,5 мл		22,5 мл (450 мг)	
	7-9 лет (21-30 кг): 10 мл		30 мл (600 мг)	
	10-12 лет (31-40 кг): 15 мл		45 мл (900 мг)	
	Суспензия (200мг/5мл):			
	1-3 года (10-16 кг): 2,5 мл (100 мг)	внутрь до 3 р/сут с интервалом 6-8 часов	7,5 мл (300 мг)	Не более 5 дней
	4-6 лет (17-20 кг): 3,75 мл (150 мг)		11,25 мл (450мг)	
	7-9 лет (21-30 кг): 5 мл (200 мг)		15 мл (600 мг)	
	10-12 лет (31-40 кг): 7,5 мл (300 мг)		22,5 мл (900 мг)	
	старше 12 лет (более 40 кг): 7,5 - 10 мл (300-400 мг)		30 мл (1200 мг)	
	Таблетки:			

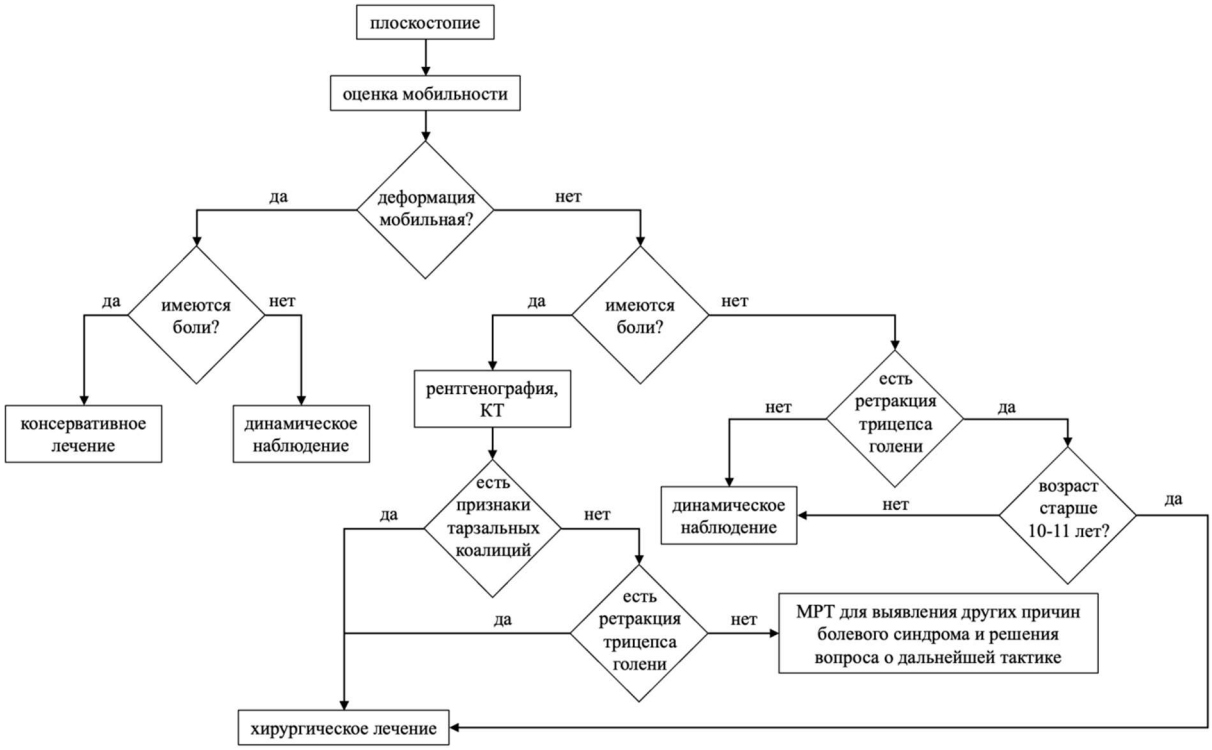
Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
	от 6 до 12 лет (при массе тела больше 20 кг): 200 мг	внутрь до 4 р/сут с интервалом не менее 6 часов	800 мг	В инструкции не указана
	детям старше 12 лет: 200 мг	внутрь 3-4 р/сут с интервалом не менее 6 часов		
	суппозитории ректальные, [ДЛЯ ДЕТЕЙ]			
	3-9 мес (6,0 кг – 8,0 кг): по 1 суппозиторию (60 мг)	До 3 раз в течение 24 ч, не более 180 мг в сутки	30 мг/кг с интервалами между приемами препарата 6-8 ч	Не более 3 дней
	9 мес – 2 года (8,0 кг – 12,0 кг): по 1 суппозиторию (60 мг)	До 4 раз в течение 24 ч, не более 240 мг в сутки		
Кеторолак**	**Таблетки:**			
	дети старше 16 лет: 10 мг	внутрь до 4 р/сут	40 мг	5 дней
	Раствор для парентерального введения			
	старше 16 лет: 10-30 мг	в/в, в/м с интервалом не менее 6 часов	90 мг	2 дня
Опиоиды (АТХ: N02А)				
Морфин**	**Раствор для приема внутрь, капли для приема внутрь, таблетки**			
	от 3 до 7 лет: 5 мг	внутрь, каждые 6 часов	20 мг	В инструкции не указана
	от 7 до 17 лет при массе тела до 70 кг: 5 мг	внутрь, каждые 4 часа	30 мг	
	от 7 до 17 лет при массе тела от 70 кг и более: 10 мг		60 мг	
	17 лет и старше: 5-10 мг		В инструкции не указана	
	Раствор для подкожного введения:			
	с рождения до 2-х лет: 100-200 мкг/кг массы (0.1-0.2 мг/кг)	п/к, при необходимости каждые 4-6 часов.	15 мг	В инструкции не указана
	старше 2-х лет: 100-200 мкг/кг массы (0.1-0.2 мг/кг)	п/к при необходимости каждые 4-6 часов		
Трамадол[1]	**Раствор для инъекций**			
	от 1 до 12 лет*: 1-2 мг/кг	в/в, в/м, п/к	8 мг/кг/сут или не более 400 мг/сут	
	от 12 лет: 50–100 мг	в/в, в/м, п/к, если через 30–60 минут после первого введения не наступила удовлетворительная анальгезия, повторно может быть назначено 50 мг	400 мг/сут	В инструкции не указана
	Таблетки:			

Лекарственные препараты	Разовая доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Максимальная длительность применения
	дети старше 14 лет: 50-100 мг	внутрь, если через 30–60 минут после первого введения не наступила удовлетворительная анальгезия, повторно может быть назначено 50 мг	400 мг/сут	В инструкции не указана
Тримеперидин (АТХ:NO2AB04)**	**Раствор для инъекций**			
	Дети[2] от 2 лет: 3-10 мг	в/в, в/м, п/к	В инструкции не указана	В инструкции не указана
Фентанил (АТХ:NO2B03)**	**Раствор для внутривенного и внутримышечного введения**			
	дети от 1 года при спонтанном дыхании начальная доза 3-5 мкг/кг, дополнительная 1 мкг/кг.	в/в	В инструкции не указана	В инструкции не указана
	дети от 1 года при ИВЛ начальная доза 15 мкг/кг, дополнительная 1-3 мкг/кг.	в/в	В инструкции не указана	В инструкции не указана

[1] Детям до 12 лет предпочтительно применять морфин** при необходимости назначения опиоидных анальгетиков, так как применение трамадола** ассоциировано с большим риском нежелательных реакций [128,129].

[2] Тримеперидин не следует применять у детей, так как его метаболит накапливается в организме и при повторном применении провоцирует судороги [130].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что должны знать родители

про плоскостопие, «косолапие»,
искривления ног и обувь для детей

Доктор Линн Стэйли

НИДОИ им. Г. И. Турнера

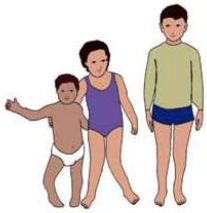
medsovet.info

Всё для врачей
и пациентов на портале
www.medsovet.info

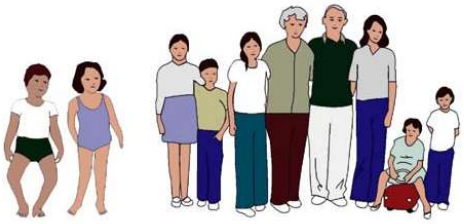
Х- и О-образные ноги

На протяжении нормального развития
у детей младшего возраста часто определяются О-образные ноги. По мере роста у некоторых детей уже в полтора года они могут стать Х-образными. А затем ноги становятся прямыми. Ваш врач определит, являются ли искривления ног у ребенка проявлением нормального развития, которое должно исправиться само по себе.

Специальная обувь, стельки, гимнастика и массаж только заставят вашего ребенка почувствовать себя «больным», но никоим образом не приведут к исправлению деформации.



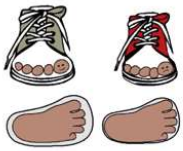
Беспокойство может быть оправданным в тех случаях, когда деформация очень выражена либо определяется только на одной ноге, а также если она передается из поколения в поколение.



Обувь

Самые лучшие стопы у людей, которые ходят босиком! Мягкая, эластичная обувь дает стопе максимальную свободу для нормального развития.

Размер
Лучше – немного больше, чем намного меньше.



Жесткость

Жесткая обувь – не лучшее решение для стопы, потому что она ограничивает движения, необходимые для развития ее силы и подвижности.

Детская стопа нуждается в защите от холода и острых предметов, а также в сохранении подвижности.

Дети часто падают и могут получить при этом травмы. Уплощенная подошва, не слишком скользкая и не слишком мягкая, – лучше всего

Материал
Выбирайте «дышащие» материалы.

Избегайте «взрослых» фасонов обуви

Узкий носок, высокий каблук и негнущаяся подошва неблагоприятны для стопы.

«Косолапие»

«Косолапие»

Это слово мы берем в кавычки, чтобы подчеркнуть, что к врожденной косолапости это состояние не имеет никакого отношения. Обычно под этим родители понимают различные ротационные нарушения, сопровождающиеся ходьбой с внутренним разворотом стопы.

Ротационные дисфункции очень часто встречаются у детей и проходят сами по себе с возрастом.

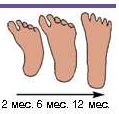
Есть три основные причины ротационной дисфункции:

1. Приведенные стопы
2. Торсия (скручивание) большеберцовой кости
3. Торсия (скручивание) бедренной кости

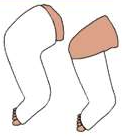
Приведенная стопа

Приведенная стопа является следствием положения плода во время беременности.

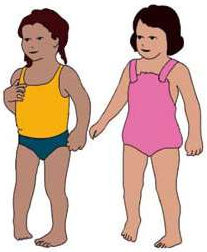
В большинстве случаев форма стопы сама по себе нормализуется в первые месяцы жизни ребенка без всякого лечения, хотя в некоторых случаях этот процесс затягивается до трех лет.



В редких случаях приведенная стопа носит тяжелый характер и может нуждаться в лечении, состоящем в гипсовании или ношении специальных приспособлений и шин. Ношение специальной обуви не исправляет это состояние.



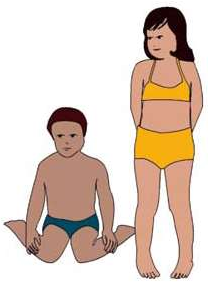
Торсия большеберцовой кости



Торсия (скручивание) большеберцовой кости – это разворот голени внутрь. Это – вариант нормального развития здорового ребенка, он очень часто встречается у детей младшего возраста.

Шины, тутора, гимнастика, массаж, специальная обувь и стельки не могут исправить этого состояния, а фактически – могут даже быть вредными. Торсия большеберцовой кости исправляется самостоятельно по мере роста ребенка.

Торсия бедренной кости



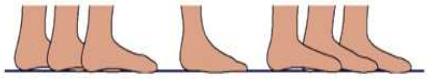
Скручивание бедренной кости приводит к внутреннему развороту всей ноги. Ее причина доподлинно неизвестна. Наиболее выражена она бывает в возрасте 5–6 лет. А к 10 годам у большинства детей она сама по себе исправляется по мере роста. Стельки, специальная обувь и другие приспособления не влияют на этот процесс. Напротив, они могут вызывать дискомфорт, мешают при подвижных играх и неблагоприятно сказываются на самооценке ребенка

Плоскостопие

Многим родителям не дает покоя мысль о том, что у их ребенка плоскостопие, но... плоские стопы – нормальное явление как у детей, так и у взрослых! Специальная обувь, стельки, каблук, а также гимнастика и массаж не могут сформировать свод стопы у ребенка с мобильным плоскостопием.

Знаете ли вы?

У каждого пятого ребенка никогда не сформируется свод стопы. Тем не менее у большинства взрослых с плоскостопием стопы не болят, а их выносливость не отличается от других.



У большинства детей плоскостопие связано с большей растяжимостью связок и капсулы суставов. При этом стоя свод стопы уменьшается, стопа кажется «заваливающейся» внутрь, а носки – обращенными наружу.

Однако свод стопы появляется, если ребенок сидит или лежит, а также если попросить его встать на цыпочки.

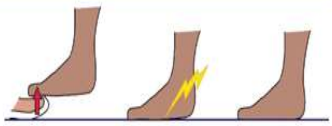
Так же как здоровые дети имеют разный рост...

...здоровые стопы имеют разную высоту свода!

Знаете ли вы?

Специальные стельки, возвышения и «подушечки» под сводом стопы могут доставлять дискомфорт детям с мобильным плоскостопием... и опустошать кошелек родителей

К врачу имеет смысл обращаться, если плоскостопие:

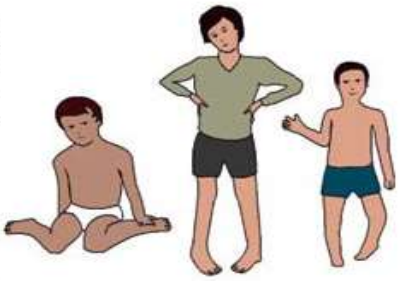


немобильное болезненное или очень тяжелое

Но гораздо менее благоприятен с медицинской точки зрения высокий свод стопы, так как он чаще вызывает проблемы во взрослом состоянии.

Заключение

Большинство вариантов нормального развития исправляется по мере роста ребенка. Ваш врач поможет вам разобраться и убедиться в естественном характере происходящего с ребенком.

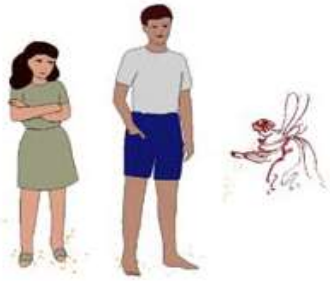


Помните...

Самое лучшее, что вы можете сделать для вашего ребенка, – это всячески поощрять его двигательную активность и избегать неоправданного «лечения».

Помните, что так называемая корригирующая обувь, стельки, тутора неэффективны, а лишь способны доставить ребенку неприятности.

Позвольте времени и росту устранить проблему. Природа способна исправлять безболезненно, надежно и эффективно.



“Игра - это работа для ребенка!”

Доктор Линн Стэйли – почетный профессор Вашингтонского университета, выдающийся детский ортопед, автор многочисленных исследований и книг по детской ортопедии, в том числе всемирно известного «Руководства по детской ортопедии», являющегося настольной книгой детских ортопедов в США и во всем мире. В последние годы он активно занимается популяризацией современных подходов в детской ортопедии.

Перевод выполнен В. М. Кенисом, руководителем отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний Детского ортопедического института им. Г. И. Турнера.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оксфордский опросник оценки состояния стопы – версия для детей и подростков (5-16 лет).

THE OXFORD ANKLE FOOT QUESTIONNAIRE FOR CHILDREN

Источник - http://www.innovation.ox.ac.uk/.

Адрес электронной почты: enquiries@innovation.ox.ac.uk:

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс

вопросник

Назначение:

Содержание (шаблон): версия для детей;

блоки:

- физический компонент жалоб,
- социальный компонент жалоб,
- эмоциональный компонент жалоб.

Ниже приведены вопросы о проблемах, связанных со стопой у детей и подростков. Подумай над каждым вопросом и поставь галочку или крестик рядом с самым подходящим ответом: укажи, как часто тебя беспокоит описанная проблема, - постоянно, никогда или с другой частотой?

Вспомни прошлую неделю…

Было ли тебе трудно ходить из-за стоп?				
никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○
Были ли у тебя проблемы с бегом из-за стоп?				
никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○
Было ли тебе трудно долго стоять?				

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Беспокоила ли тебя боль в стопе?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Были ли у тебя неприятные ощущения и боли в ногах после ходьбы или бега?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Беспокоила ли тебя усталость из-за твоих стоп?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Случалось ли, что из-за проблем со стопами ты не мог(-ла) играть в активные игры наравне с друзьями?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Случалось ли, что из-за проблем со стопами ты не мог(-ла) играть на улице?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Случалось ли, что из-за проблем со стопами ты не мог(-ла) пойти на занятие физкультурой?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что из-за проблем со стопами ты не мог(-ла) пойти на другие занятия в школе?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоил ли тебя внешний вид твоих стоп?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоило ли тебя то, как выглядит твоя походка со стороны?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Испытывал(-а) ли ты смущение из-за своих стоп?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно

○	○	○	○	○
. Обижали ли тебя из-за внешнего вида твоих стоп?				
никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○
. Случалось ли, что ты не мог(-ла) носить обувь, которая тебе нравится из-за своих стоп?				
никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

Приложение Г2. Оксфордский опросник оценки состояния стопы – версия для родителей

Источник - http://www.innovation.ox.ac.uk/.

Адрес электронной почты: enquiries@innovation.ox.ac.uk:

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс

вопросник

Назначение:

Содержание (шаблон): версия для родителей;

блоки:

- физический компонент жалоб,
- социальный компонент жалоб,
- эмоциональный компонент жалоб.

Ниже приведены вопросы о проблемах, связанных со стопой у детей и подростков.

Подумайте над каждым вопросом и поставьте галочку или крестик рядом с тем ответом, который соответствует состоянию вашего ребенка: укажите частоту появления каждой описанной проблемы.

Подумайте о предыдущей неделе…

. Возникали ли у ребенка трудности при ходьбе, связанные со стопой?				
никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно

○	○	○	○	○

. Было ли ребенку трудно бегать из-за проблем со стопой?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Было ли ребенку трудно стоять в течение длительного периода времени из-за проблем со стопой?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоила ли ребенка боль в стопе?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоили ли ребенка дискомфорт или боль в ногах после бега или ходьбы?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоила ли вашего ребенка усталость из-за его стоп?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что из-за проблем со стопами ваш ребенок не мог играть в активные игры наравне с друзьями?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что из-за стоп ваш ребенок не мог играть на улице?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что из-за проблем со стопами ваш ребенок не мог пойти на занятие физкультурой?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что из-за проблем со стопами ваш ребенок не мог пойти на другие занятия в школе?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Беспокоило ли вас то, как выглядят стопы вашего ребенка?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно

○	○	○	○	○

. Беспокоила ли вас походка вашего ребенка?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Смущал ли ребенка внешний вид его стоп?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Обижали ли вашего ребенка из-за того, как выглядят его стопы?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○

. Случалось ли, что ваш ребенок не мог носить обувь, которая ему нравится, из-за проблем со стопами?

никогда	редко	иногда	очень часто	постоянно
○	○	○	○	○